

SPIRO COMPOUNDS

Patent
Number: WO0226714

Publication
date: 2002-04-04

Inventor(s): ARAI TOSHIMITSU (JP); KAMIYAMA KEIJI (JP); NISHIKIMI YUJI (JP); IMAMURA SHINICHI (JP); KOBAYASHI MAKOTO (JP)

Applicant(s): ARAI TOSHIMITSU (JP); KAMIYAMA KEIJI (JP); NISHIKIMI YUJI (JP); IMAMURA SHINICHI (JP); KOBAYASHI MAKOTO (JP); TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD (JP)

Requested
Patent: ☐ WO0226714

Application
Number: WO2001JP08281 20010925

Priority
Number(s): JP20000293876 20000927

IPC
Classification: C07D221/20; C07D401/12; C07D401/06; C07D413/06; C07D417/06; C07D409/14; C07D401/14; C07D405/12; A61K31/438; A61K31/4709; A61K31/55; A61K31/538; A61K31/5415; A61K31/444; A61K31/4545; A61K31/5377; A61K31/496; A61K31/498; A61K31/4725; A61P43/00; A61P25/00; A61P25/04

EC
Classification: C07D401/12, C07D221/20C, C07D401/14, C07D413/06, C07D417/06

Equivalents: AU8811001

Cited patent(s): WO0125200; WO0066551; WO9948492

Abstract

Novel spiro compounds represented by the general formula (!) wherein A<1> and A<2> are each an optionally substituted benzene ring; E is a divalent chain hydrocarbon group which may be substituted; X is CO or the like; R<1> is an optionally substituted hydrocarbon group or the like, or alternatively R<1> may be bonded to a ring-constituting carbon atom of A<2> to form a fused ring; and symbol represents a single or double bond.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年 4 月 4 日 (04.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/26714 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 221/20, 401/12, 401/06, 413/06, 417/06, 409/14, 401/14, 405/12, A61K 31/438, 31/4709, 31/55, 31/538, 31/5415, 31/444, 31/4545, 31/5377, 31/496, 31/498, 31/4725, A61P 43/00, 25/00, 25/04

(KAMIYAMA, Keiji) [JP/JP]; 〒567-0033 大阪府茨木市松ヶ本町5番41号 Osaka (JP). 小林 真 (KOBAYASHI, Makoto) [JP/JP]; 〒651-2276 兵庫県神戸市西区春日台七丁目5番5号 Hyogo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/08281

(74) 代理人: 青山 稔, 外(AOYAMA, Tamotsu et al.); 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2001 年 9 月 25 日 (25.09.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-293876 2000 年 9 月 27 日 (27.09.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者: および

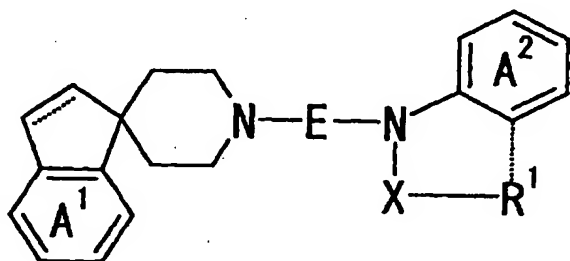
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 荒井俊光 (ARAI, Toshimitsu) [JP/JP]; 〒305-0821 茨城県つくば市春日1丁目7番地9 武田春日ハイツ1003号 Ibaraki (JP). 錦見裕司 (NISHIKIMI, Yuji) [JP/JP]; 〒662-0838 兵庫県西宮市能登町12番72号 Hyogo (JP). 今村真一 (IMAMURA, Shinichi) [JP/JP]; 〒531-0063 大阪府大阪市北区長柄東2丁目3番29-302号 Osaka (JP). 神山圭司

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SPIRO COMPOUNDS

(54) 発明の名称: スピロ化合物



(I)

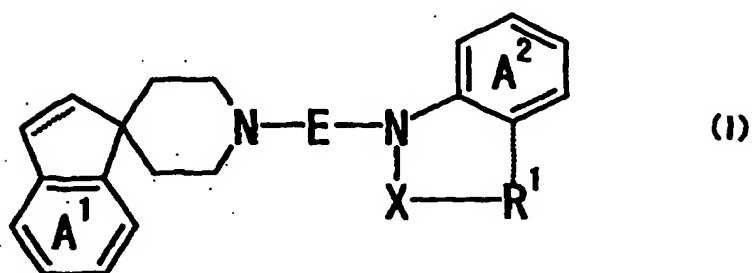
(57) Abstract: Novel spiro compounds represented by the general formula (I) wherein A¹ and A² are each an optionally substituted benzene ring; E is a divalent chain hydrocarbon group which may be substituted; X is CO or the like; R¹ is an optionally substituted hydrocarbon group or the like, or alternatively R¹ may be bonded to a ring-constituting carbon atom of A² to form a fused ring; and symbol ••• represents a single or double bond.

[続葉有]

WO 02/26714 A1

(57) 要約:

式 (I) で表される新規スピロ化合物を提供する。



[式中、 A^1 環および A^2 環はそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環を、 E は置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を、 X はCO等を、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基等を示し、または R^1 は A^2 環の環構成炭素原子と結合して縮合環を形成してもよく、 は単結合または二重結合を示す。]

明 細 書

スピロ化合物

5 技術分野

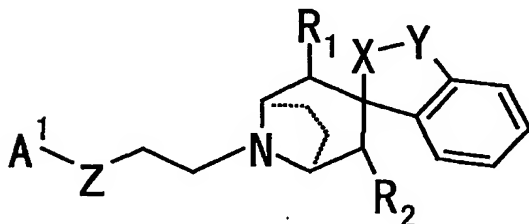
本発明は、新規スピロ化合物、その製造法およびノシセプチン受容体結合剤等に関する。

背景技術

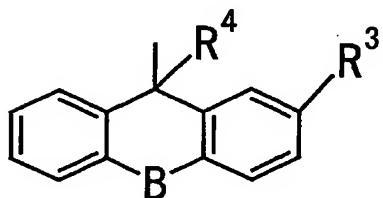
- 10 近年の遺伝子技術の進歩により、生体内から今まで全く知られていなかった受容体が続々と見出されるようになってきている。これら新しく見出された受容体は、その受容体が遺伝子的に欠損したマウス、いわゆるノックアウトマウスの研究やその内在性のペプチド性リガンドを用いた実験などにより、その受容体の生体における機能や疾患との関わりが解明されつつある。このような受容体に結合する非ペプチド性の結合剤は受容体の機能や疾患との関わりあいを解明するにとどまらず、この受容体に起因する疾患の予防と治療に有効な薬物になることがおおいに期待できる。ノシセプチン受容体（ORL-1、オーファニンFQ受容体ともいう）は、GTP結合タンパク共役型受容体として単離された（F E B S L e t t . 1994年341巻33頁）。さらに、内在性リガンドとしてアミノ酸17個からなるペプチドのノシセプチンが同定された（S c i e n c e 1995年270巻792頁）。その後、ノシセプチン受容体を遺伝的に欠損したマウスやノシセプチンを用いた研究などがなされ、ノシセプチンの生体における機能や疾患との関わりが解明されつつある。例えば、ノシセプチンを脳内に投与することによって痛みに対する反応性や自発運動量が変化することが報告されている。また、ノシセプチンは水迷路学習試験や受動的回避学習試験において学習や記憶障害を惹起することが報告されている。ノシセプチン受容体を遺伝的に欠損させたマウスは、野生型マウスと比べて記憶がよいことが報告されている。その他、脳におけるリズム調律、食欲の調節、水利尿、血管拡張作用、全身血液降下作用に関与しているといわれている（S c i e n c e 1995年270巻
- 15
- 20
- 25

792頁、Eur. J. Neurosci. 1997年9巻194頁、J. Clin. Exp. Med. 1998年185巻789頁、Nature 1998年394巻577頁、Life Sci. 1997年60巻PL15頁、J. Neurosci. 1999年19巻2152頁、Trends Pharmacol. Sci. 1997年18巻293頁等)。

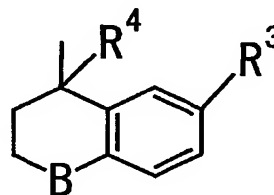
WO 99/29696に、ノシセプチン受容体拮抗作用を有する下記のスピロ化合物が記載されているが、その側鎖においてアシル化またはスルホニル化されたアミンに関する記載はない。



[式中、XはOまたはCH₂—を、Yは—C(O)—、—(CH₂)_n—またはN(CH₃)—を、nは1または2を、またはXとYとが結合して—CH=CH—を、Zは—NH—、—CH₂—、—O—または=CH—を、A¹は式

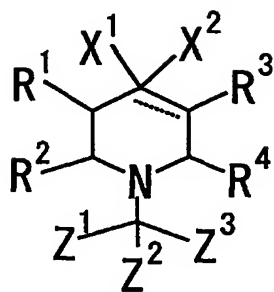


または

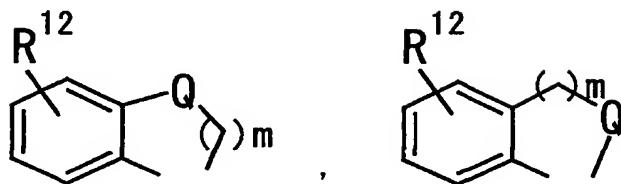


を示す。]

また、WO 00/06545に、ノシセプチン受容体リガンドとして有用である下記のスピロ化合物が記載されているが、その側鎖においてアシル化またはスルホニル化されたアミンに関する記載はない。

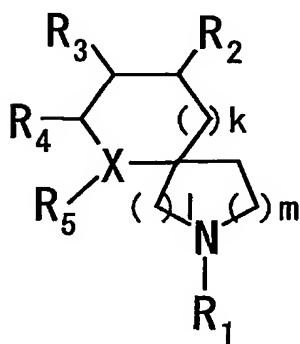


[式中、 X^1 は



(R^{12} はH等を、 Q は $-CH_2-$ 等を、 m は1または2を示す)等を、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 はそれぞれH等を、 Z^1 、 Z^2 および Z^3 はそれぞれ $R^5-(C_1-C_{12})$ アルキル等を、 R^5 は $-NR^{19}R^{20}$ 等を、 R^{19} および R^{20} はそれぞれH、 (C_1-C_6) アルキル、 (C_3-C_{12}) シクロアルキル、アリールまたはアリー
 5 ル(C_1-C_6)アルキルを示す。]

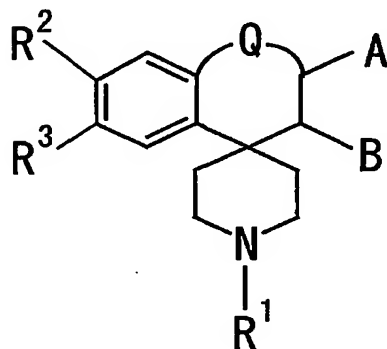
一方、WO 94/17045およびWO 98/25604に、側鎖にアシ
 10 ル化されたアミンを有するスピロ化合物が記載されているが、それぞれタキキニ
 ン拮抗薬およびケモカインモジュレーターに関するものであり、ノシセプチン受
 容体結合剤に関する記載はない。



[式中、 k は0、1または2を、 l および m はそれぞれ0、1、2、3、4また
 15 は5(但し、 $1+m=0$ 、1、2、3、4または5)を、 R_1 は $-NR_6COR_7$

等で置換されていてもよい C_{1-8} アルキル (R_6 および R_7 はそれぞれH、 C_{1-6} アルキル、フェニル等を示す) を、Xは炭素原子で、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 はそれぞれH等を、または R_4 と R_5 とでアリールを形成してもよい。] また、これらの公報には、kが0で、lが2で、mが1で、 R_6 がフェニルで、 R_7 が C_{1-6} アルキルで、Xが炭素原子で、 R_2 および R_3 がHで、 R_4 と R_5 とでアリールを形成している組み合わせに関する記載はない。

また、EP-A-4 459 74に、側鎖にアシル化されたアミンを有するスピロ化合物が記載されているが、シグマ受容体リガンドに関するものであり、ノシセプチン受容体結合剤に関する記載はない。



[式中、AおよびBはそれぞれH等を、Qは結合手等を、 R^1 は炭化水素基を、 R^2 および R^3 はそれぞれH等を示す。]

発明の概要

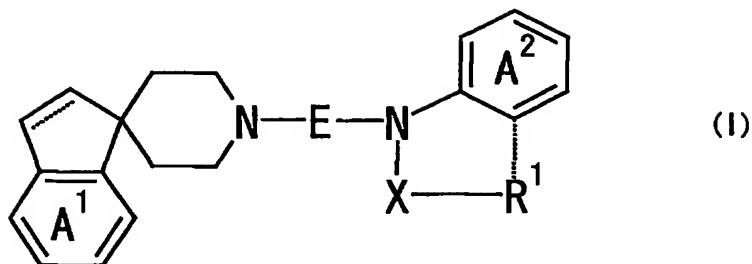
ノシセプチン受容体結合剤は、各種中枢神経系の疾患、痛み、リウマチ、過敏性腸疾患、排尿障害、尿失禁、尿崩症、多尿症、低血圧、肥満等の予防と治療に有用であることが期待できる。

本発明は、ノシセプチン受容体結合作用に基づく中枢神経系疾患等の予防・治療剤として有用な新規スピロ化合物等を提供するものである。

本発明者らは、ノシセプチン受容体結合作用を有する化合物について鋭意検討した結果、下記式(I a)で表される化合物またはその塩などが優れたノシセプチン受容体結合活性などを有することを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、

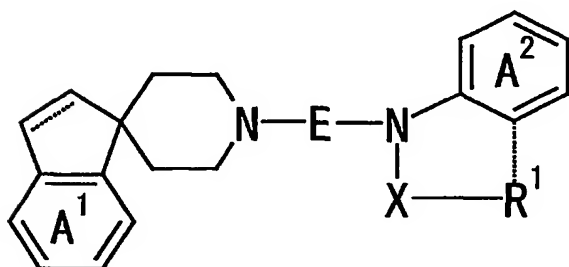
(1) 式 (I)



[式中、 A^1 環および A^2 環はそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、XはCOまたは SO_2 を示し、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、または R^1 は A^2 環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに置換基を有していてもよい縮合環を形成してもよく、 $---$ は単結合または二重結合を示す。]で表される化合物またはその塩（但し、N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩および1-アセチル-N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-4-ピペリジンカルボキサミドを除く)、

(2) R^1 が置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基である上記(1)記載の化合物、

(3) 式 (I) の化合物が、式



[式中、 A^1 環および A^2 環はそれぞれ(1)ハロゲン原子、(2)(1')ハロゲン原子、

- (2')ニトロ基、(3')シアノ基、(4')ヒドロキシ基、(5')チオール基、(6')スルホ基、(7')スルフィノ基、(8')ホスホノ基、(9')モノー、ジーもしくはトリハロゲノ-C₁₋₆アルキル基、(10')オキシ基、(11')アミジノ基、(12')イミノ基、(13')炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでもよい3~6員の環状アミノ基、(14')C₁₋₃アルキレンジオキシ基、(15')C₁₋₆アルコキシ基、(16')C₁₋₆アルキルチオ基、(17')カルボキシ基、(18')C₁₋₆アルキルカルボニル基、(19')C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、(20')C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(21')C₇₋₁₁アラルキルオキシカルボニル基、(22')チオカルバモイル基、(23')C₁₋₆アルキルスルフィニル基、(24')C₁₋₆アルキルスルホニル基、(25')スルファモイル基またはモノーもしくはジ-C₁₋₆アルキルスルファモイル基、(26')C₆₋₁₀アリールスルファモイル基、(27')C₆₋₁₀アリール基、(28')C₆₋₁₀アリールオキシ基、(29')C₆₋₁₀アリールチオ基、(30')C₆₋₁₀アリールスルフィニル基、(31')C₆₋₁₀アリールスルホニル基、(32')C₆₋₁₀アリールカルボニル基、(33')C₆₋₁₀アリールカルボニルオキシ基、(34')ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルアミノ基、(35')式-CONR³R⁴ (式中、R³およびR⁴はそれぞれ(1'')水素原子、(2'') (1'')ハロゲン原子、(2'')ニトロ基、(3'')シアノ基、(4'')ヒドロキシ基、(5'')チオール基、(6'')スルホ基、(7'')スルフィノ基、(8'')ホスホノ基、(9'')ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(10'')オキシ基、(11'')アミジノ基、(12'')イミノ基、(13'')式-NR⁵R⁶ (式中、R⁵およびR⁶はそれぞれ水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはC₆₋₁₀アリール基を示すか、またはR⁵とR⁶は隣接する窒素原子とともに3~8員の含窒素複素環を示す) で表される基、(14'')C₁₋₃アルキレンジオキシ基、(15'')ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、(16'')C₁₋₆アルキルチオ基、(17'')カルボキシ基、(18'')C₁₋₆アルキルカルボニル基、(19'')C₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基、(20'')C₁₋₆アルコキシカルボニル基、(21'')C₇₋₁₁アラルキルオキシカルボニル基、(22'')カルバモイル基、(23'')チオカルバモイル基、(24'')モノーもしくはジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基、(25'')C₆₋₁₀アリールカルバモイル基、(26'')C₁₋₆アルキルスルフィニル基、(27'')C₁₋₆アルキルスルホニル基、(28'')スルファモイル基、

(29''')モノーもしくはジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル基、(30''') C_{6-10} アリー
ルスルファモイル基、(31''') C_{6-10} アリアルオキシ基、(32''') C_{6-10} アリアルチ
オ基、(33''') C_{6-10} アリアルスルフィニル基、(34''') C_{6-10} アリアルスルホニル
基、(35''') C_{6-10} アリアル-カルボニル基、(36''') C_{6-10} アリアル-カルボニル
オキシ基、(37''')ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミ
5 ノ基、(38''')酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を少な
くとも1個含む5～12員の複素環基、および(39''')ハロゲン原子、ハロゲン化
されていてもよい C_{1-4} アルキル、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルコキシまたは
 C_{1-3} アルキレンジオキシで1～3個置換されていてもよい C_{6-10} アリアル基
10 から選択される置換基を1～3個有していてもよい炭素数1～16個の炭化水素
基、または(3'')オキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{2-6} ア
ルキニル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{7-11} アラルキル基で1～4個置換さ
れていてもよい、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を
少なくとも1個含む5～12員の複素環基を示すか、または R^3 と R^4 は隣接す
15 る窒素原子とともに(i)ヒドロキシ基、(ii)シアノ基、(iii) C_{1-3} アシル基および
(iv)式-W- R^7 [式中、Wは結合手または原子数1～3の2価の基を示し、 R^7
はハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシおよびメチレンジオキシか
ら選択される置換基を1～2個有していてもよい5～6員環を示す] から選択さ
れる置換基を有していてもよい3～8員の含窒素複素環を形成してもよい。) で
20 表される基、(36')式-N R^3R^4 (式中、 R^3 および R^4 は前記と同意義を示す)
で表される基、(37')式-NHCON R^3R^4 (式中、 R^3 および R^4 は前記と同意
義を示す) で表される基、(38')式-N R^3COR^4 (式中、 R^3 および R^4 は前記
と同意義を示す) で表される基、(39')式-N $R^3SO_2R^4$ (式中、 R^3 および R^4
は前記と同意義を示す) で表される基および(40') C_{6-10} アリアル基を1～3個
25 有していてもよい C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子
および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する複素環基
からなる群 [以下、置換基群Aと称する] から選択される置換基を1～3個有し
ていてもよい炭素数1～16個の炭化水素基、(3)置換基群Aから選択される置
換基を有していてもよいアミノ基、(4) C_{1-3} アシルアミノ基、(5)置換基群Aか

ら選択される置換基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基および(6) C_{1-3} アルキレンジオキシ基から選択される置換基を1～2個有していてもよいベンゼン環を示し；Eは置換基群Aから選択されるオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し；XはCOまたは SO_2 を示し； R^1 は

5 置換基群Aから選択される置換基をそれぞれ1～3個有していてもよい炭素数1～16個の炭化水素基、または置換基群Aから選択される置換基を1～3個有していてもよい炭素数1～16個の炭化水素基および置換基群Aからなる群から選択される置換基を有していてもよい5～12員の複素環基を示し、または R^1 は A^2 環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに置換基を有して

10 いてもよい縮合環を形成してもよく； は単結合または二重結合を示す。]

で表される化合物である上記(1)記載の化合物またはその塩(但し、N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩および1-アセチル-N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-4-ピペリジンカルボキサミドを除く)、

15

(4) R^1 が置換基を有していてもよい炭化水素基である上記(1)記載の化合物、

(5) R^1 が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基である上記(1)記載の化合物、

20

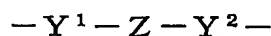
(6) R^1 が置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイルアミノ基または置換基を有していてもよいスルホニルアミノ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である上記(1)記載の化合物、

(7) Eが C_{2-6} アルキレン基である上記(1)記載の化合物、

25

(8) A^2 環と縮合する環が5ないし8員環である上記(1)記載の化合物、

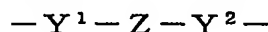
(9) 縮合環を形成するときの R^1 が式



[式中、 Y^1 および Y^2 はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価

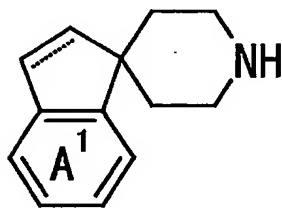
のC₁₋₃鎖状炭化水素基を示し、Zは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノ基を示す。ただし、Zが結合手のときは、Y¹およびY²の少なくとも一方は置換基を有していてもよい2価のC₁₋₃鎖状炭化水素基を示す。] で表される基である上記(1)記載の化合物。

- 5 (10) A¹環が無置換ベンゼン環で、A²環がハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を、EがC₂₋₆アルキレン基で、R¹が置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイルアミノ基もしくは置換基を有していてもよいスルホニルアミノ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、またはR¹が式

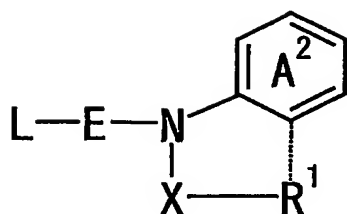


- 15 (式中、Y¹およびY²はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価のC₁₋₃鎖状炭化水素基を示し、Zは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノ基を示す。ただし、Zが結合手のときは、Y¹およびY²の少なくとも一方は置換基を有していてもよい2価のC₁₋₃鎖状炭化水素基を示す。) で表される基を示してA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい上記(1)記載の化合物、

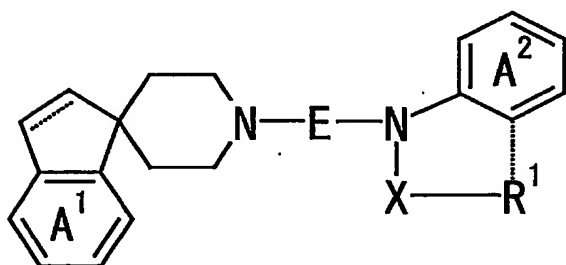
- 20 (11) 上記(1)記載の化合物のプロドラッグ、
(12) 式



[式中、A¹環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、---は単結合または二重結合を示す。] で表される化合物またはその塩と式

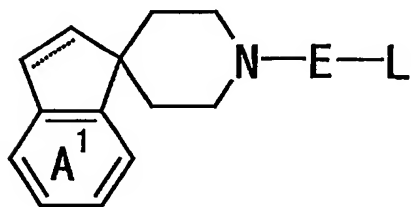


〔式中、Lは脱離基を示し、A²環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、XはCOまたはSO₂を示し、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示し、またはR¹はA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい。〕
で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式



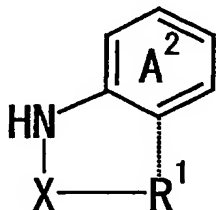
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩（但し、
N-〔3-（インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル）プロピル〕-1-メチル-5-オキシ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド
フマル酸塩および1-アセチル-N-（3-クロロフェニル）-N-〔3-（イン
デン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル）プロピル〕-4-ピペリジ
ンカルボキサミドを除く）の製造法、

(13)

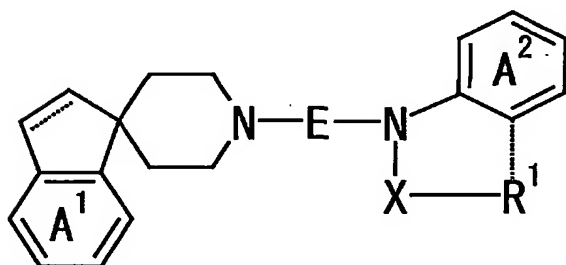


〔式中、Lは脱離基を示し、A¹環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示

し、Eはオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、
 ---は単結合または二重結合を示す。] で表される化合物またはその塩と式



- 5 [式中、A²環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、XはCOまたはSO₂を示し、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示し、またはR¹はA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい。] で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式

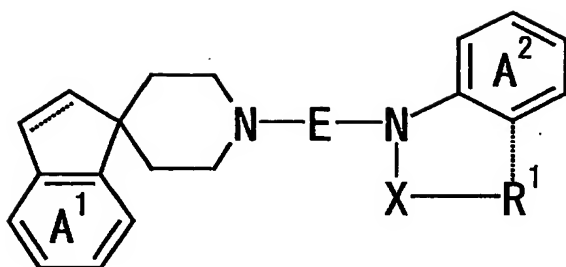


- 10 [式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩（但し、N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド
 フマル酸塩および1-アセチル-N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(イン
 15 デン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-4-ピペリジ
 ンカルボキサミドを除く)の製造法、

(14) 上記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物、

(15) 上記(1)記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなるノシセプチン受容体結合剤、

- 20 (16) 式



[式中、 A^1 環および A^2 環はそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 E はオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、 X は CO または SO_2 を示し、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、または R^1 は A^2 環の環構成炭素原子と結合して隣接する X および N とともに置換基を有していてもよい縮合環を形成してもよく、 $-$ は単結合または二重結合を示す。]で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなるノシセプチン受容体結合剤、

(17) ノシセプチン受容体拮抗剤である上記(15)または(16)記載のノシセプチン受容体結合剤、

(18) ノシセプチン受容体に関与する疾患の予防・治療剤である上記(15)または(16)記載のノシセプチン受容体結合剤、

(19) 中枢神経系疾患予防・治療剤である上記(15)または(16)記載のノシセプチン受容体結合剤、

(20) 痛みの予防・治療剤である上記(15)または(16)記載のノシセプチン受容体結合剤、

(21) 哺乳動物に対して上記(15)または(16)記載のノシセプチン受容体結合剤を有効量投与することを特徴とするノシセプチン受容体に関与する疾患の予防・治療方法、

(22) 哺乳動物に対して上記(15)または(16)記載のノシセプチン受容体結合剤を有効量投与することを特徴とする中枢神経系疾患の予防・治療方法、

(23) 哺乳動物に対して上記(15)または(16)記載のノシセプチン受容体結合剤を有効量投与することを特徴とする痛みの予防・治療方法、

(24) ノシセプチン受容体に関与する疾患の予防・治療剤を製造するための上記(15)または(16)記載のノシセプチン受容体結合剤の使用、

(25) 中枢神経系疾患の予防・治療剤を製造するための上記(15)または(16)記載のノシセプチン受容体結合剤の使用、および

5 (26) 痛みの予防・治療剤を製造するための上記(15)または(16)記載のノシセプチン受容体結合剤の使用等に関する。

発明の実施の形態

10 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式-脂肪族炭化水素基および芳香族炭化水素基等が挙げられ、炭素数1ないし16個のものが好ましい。具体的には、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキルアルキル基、シクロアルケニルアルキル基およびアリール基等が用いられる。

15 「アルキル基」は、例えば低級アルキル基等が好ましく、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、1-エチルプロピルおよびヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等が汎用される。

20 「アルケニル基」は、例えば低級アルケニル基等が好ましく、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニルおよび2,2-ジメチル-ペント-4-エニル等の C_{2-7} アルケニル基等が汎用される。

「アルキニル基」は、例えば低級アルキニル基等が好ましく、例えばエチニル、プロパルギルおよび1-プロピニル等の C_{2-6} アルキニル基等が汎用される。

25 「シクロアルキル基」は、例えば低級シクロアルキル基等が好ましく、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルシクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスクロ[2.2.1]ヘプタニルおよびアダマンチル等の C_{3-10} シクロアルキル基等が汎用される。

「シクロアルケニル基」は、例えば低級シクロアルケニル基が好ましく、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、ブテニルおよびイソブテ

ニル等のC₂₋₆アルケニル基等が汎用される。

「シクロアルキルアルキル基」は、例えば低級シクロアルキルアルキル基が好ましく、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルおよびシクロヘキシルエチル等のC₄₋₉シクロアルキルアルキル基等が汎用される。

「シクロアルケニルアルキル基」は、例えば低級シクロアルケニルアルキル基が好ましく、シクロペンテニルメチル、シクロヘキセニルメチル、シクロヘキセニルエチル、シクロヘキセニルプロピル、シクロヘプテニルメチル、シクロヘプテニルエチルおよびビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イルメチル等などのC₄₋₉シクロアルケニルアルキル等が汎用される。

「アリール基」は、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニルおよび2-アンスリル等のC₆₋₁₄アリール基等が好ましく、例えばフェニル基等が汎用される。

また、R¹ならびに下記のR³およびR⁴で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は、上記「シクロアルキル基」または「シクロアルキルアルキル基」のシクロアルキル基がベンゼン環と縮合して形成される基（例、インダニル等の多環式炭化水素基）を包含する。

R¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、モノ-、ジ-またはトリ-ハロゲノ-低級アルキル基（例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリフルオロブチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、6,6,6-トリフルオロヘキシル等のモノ-、ジ-またはトリ-ハロゲノ-C₁₋₆アルキル基等）、オキシ基、アミジノ基、イミノ基、アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC₁₋₃アルキレンジオキシ基等）、低級ア

ルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等）、低級アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等の C_{1-6} アルキルチオ基等）、カルボキシ基、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等の C_{1-6} アルキルカルボニル基等）、低級アルカノイルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ等の C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基等）、低級アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシカルボニル基等）、アラキルオキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル等の C_{7-11} アラキルオキシカルボニル基等）、チオカルバモイル基、低級アルキルスルフィニル基（例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル等の C_{1-6} アルキルスルフィニル基）、低級アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル基）、スルファモイル基、モノ低級アルキルスルファモイル基（例えば、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル等のモノ C_{1-6} アルキルスルファモイル基等）、ジ低級アルキルスルファモイル基（例えば、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル等のジ C_{1-6} アルキルスルファモイル基等）、アリールスルファモイル基（例えば、フェニルスルファモイル、ナフチルスルファモイル等の C_{6-10} アリールスルファモイル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等の C_{6-10} アリール基等）、アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等の C_{6-10} アリールオキシ基等）、アリールチオ基（例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等の C_{6-10} アリールチオ基等）、アリールスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル等の C_{6-10} アリールスルフィニル基等）、アリールスルホニル基（例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等の C_{6-10} アリールスルホニル基等）、アリールカルボニル基（例えば、ベンゾイル、ナフトイル等の C_{6-10} アリールカルボニル基等）、アリールカルボニルオキシ基

(例えば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ等の C_{6-10} アリールカルボニルオキシ基等)、ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ等のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基等)、置換基を有していてもよいカルバモイル基(例えば、式 $-CONR^3R^4$ (式中、 R^3 および R^4 はそれぞれ水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基もしくは置換基を有していてもよい複素環基を示すか、または R^3 と R^4 は隣接する窒素原子とともに環を形成してもよい。))で表される基)、置換基を有していてもよいアミノ基(例えば、式 $-NR^3R^4$ (式中、 R^3 および R^4 は前記と同意義を示す)で表される基)、置換基を有していてもよいウレイド基(例えば、式 $-NHCONR^3R^4$ (式中、 R^3 および R^4 は前記と同意義を示す)で表される基)、置換基を有していてもよいカルボキサミド基(例えば、式 $-NR^3COR^4$ (式中、 R^3 および R^4 は前記と同意義を示す)で表される基)、置換基を有していてもよいスルホナミド基(例えば、式 $-NR^3SO_2R^4$ (式中、 R^3 および R^4 は前記と同意義を示す)で表される基)、置換基を有していてもよい複素環基等が用いられる。該「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、ピリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、2-オキソアゼピニル、フリル、デカヒドロイソキノリル、キノリニル、インドリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、モルホリニル等の窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する、5~12員の、単環式または縮合複素環基等が挙げられる。該「置換基を有していてもよい複素環基」が有していてもよい「置換基」としては、下記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「置換基」と同様のものが挙げられる。ただし、該「置換基を有していてもよい複素環基」が有する「置換基」が複素環基または複素環基を有する炭化水素基である場合は該複素環基は無置換である。該置換基として、好ましくは C_{6-10} アリール基を1~3個有していてもよい炭素数1~16個の炭化水素基、特に好ましくは C_{6-10} アリール基を1~3個有していてもよい C_{1-3} アルキル基(例、ベンジル、トリチル等)である。

R³およびR⁴で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば上記のR¹で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」と同様のもの等が用いられる。「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、チオール基、スルホ基、スルフィノ基、ホスホノ基、ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等のC₁₋₆アルキル基；クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリフルオロブチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、6,6,6-トリフルオロヘキシル等のモノー、ジ-またはトリ-ハロゲノ-C₁₋₆アルキル基等）、オキソ基、アミジノ基、イミノ基、置換基を有していてもよいアミノ基（例えば、式-NR⁵R⁶（式中、R⁵およびR⁶はそれぞれ水素原子、C₁₋₆アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル等）もしくはC₆₋₁₀アリール基（例、フェニル等）を示すか、またはR⁵とR⁶は隣接する窒素原子とともに環（例、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピロリン、ピロール、イミダゾール、ピラゾリン、イミダゾリジン、ピペリジン、モルホリン、ジヒドロピリジン、ピリジン、ピペラジン等の3~8員（好ましくは5~6員）の含窒素複素環）を形成してもよい。）で表される基）、アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等のC₁₋₃アルキレンジオキシ基等）、ハロゲン化されていてもよい低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等のC₁₋₆アルコキシ基、トリフルオロメトキシ等のトリ-ハロゲノ-C₁₋₆アルコキシ基等）、低級アルキルチオ基（例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等のC₁₋₆アルキルチオ基等）、カルボキシ基、低級アルカノイル基（例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル等のC₁₋₆アルキル-カルボニル基等）、低級アルカノイルオキシ基（例

例えば、ホルミルオキシ；アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、
イソブチリルオキシ等の C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基等)、低級アルコ
キシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポ
キシカルボニル、ブトキシカルボニル等の C_{1-6} アルコキシカルボニル基等)、
5 アラルキルオキシカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル等の C_{7-11}
アラルキルオキシカルボニル基等)、カルバモイル基、チオカルバモイル基、
モノー低級アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカル
バモイル等のモノー C_{1-6} アルキルカルバモイル基等)、ジー低級アルキルカ
ルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等のジー
10 C_{1-6} アルキルカルバモイル基等)、アリールカルバモイル基(例えば、フェ
ニルカルバモイル、ナフチルカルバモイル等の C_{6-10} アリールカルバモイル
基等)、低級アルキルスルフィニル基(例えば、メチルスルフィニル、エチルス
ルフィニル等の C_{1-6} アルキルスルフィニル基)、低級アルキルスルホニル基
(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル等の C_{1-6} アルキルスルホニル
15 基)、スルファモイル基、モノー低級アルキルスルファモイル基(例えば、メチ
ルスルファモイル、エチルスルファモイル等のモノー C_{1-6} アルキルスルファモ
イル基等)、ジー低級アルキルスルファモイル基(例えば、ジメチルスルファモ
イル、ジエチルスルファモイル等のジー C_{1-6} アルキルスルファモイル基等)、
アリールスルファモイル基(例えば、フェニルスルファモイル、ナフチルスル
20 ファモイル等の C_{6-10} アリールスルファモイル基等)、アリールオキシ基(例え
ば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等の C_{6-10} アリールオキシ基等)、アリ
ールチオ基(例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ等の C_{6-10} アリールチオ基
等)、アリールスルフィニル基(例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスル
フィニル等の C_{6-10} アリールスルフィニル基等)、アリールスルホニル基(例
25 えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等の C_{6-10} アリールスルホニ
ル基等)、アリールカルボニル基(例えば、ベンゾイル、ナフトイル等の C_{6-10}
アリールカルボニル基等)、アリールカルボニルオキシ基(例えば、ベンゾ
イルオキシ、ナフトイルオキシ等の C_{6-10} アリールカルボニルオキシ基等)、
ハロゲン化されていてもよい低級アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチ

ルアミノ、トリフルオロアセチルアミノ等のハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルアミノ基等)、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれるヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む5員~12員の複素環基(例えば、ピリジル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、2-オキソアゼピニル、フリル、デカヒドロイソキノリル、キノリニル、インドリル、イソキノリル等)、置換基を有していてもよいアリール基等が用いられる。該「置換基を有していてもよいアリール基」のアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル等の C_{6-10} アリール基等が挙げられる。該 C_{6-10} アリール基は、例えばハロゲン原子(例、塩素、フッ素、臭素等)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-4} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル等)、アミノスルホニル、低級(C_{1-3})アルコキシ(例、メトキシ等)または低級(C_{1-3})アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ等)等から選択される置換基を置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1~3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一または異なってもよい。

R^3 および R^4 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば下記の R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」と同様のもの等が用いられる。「置換基」としては、例えば、オキシ基、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の C_{1-6} アルキル基等)、シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の C_{3-6} シクロアルキル基等)、低級アルキニル基(例えば、エチニル、1-プロピニル、プロパルギル等の C_{2-6} アルキニル基等)、低級アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル等の C_{2-6} アルケニル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、 α -メチルベンジル、フェネチル等の C_{7-11} アラルキル基等)が挙げられる。該置換基の数は、1~5個、好ましくは1~4個であり、置換基数が2個以

上の場合各置換基は同一または異なってもよい。

上記 R^3 と R^4 とが隣接する窒素原子とともに形成する環としては、例えば炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1～3個含んでもよい3ないし8員の含窒素複素環が挙げられる。該含窒素複素環は単環式複素環でも縮合複素環でもよい。単環式複素環としては、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピロリン、ピロール、イミダゾール、ピラゾリン、イミダゾリジン、ピペリジン、モルホリン、ジヒドロピリジン、ピリジン、ピペラジン等が挙げられる。縮合複素環としては、例えばデカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン等が挙げられる。これらの環は置換基を有していてもよく、該置換基としては、(i)ヒドロキシ基、(ii)シアノ基、(iii) C_{1-3} アシル基（例、アセチル等）および(iv)式 $-W-R^7$ 〔式中、 W は結合手または原子数1～3の2価の基（例、メチレン、エチレン、ビニレン、プロペニレン、 $-CH_2-NH-$ 等）を示し、 R^7 はハロゲン原子（例、塩素、臭素等）、 C_{1-3} アルキル（例、メチル等）、 C_{1-3} アルコキシ（例、メトキシ等）およびメチレンジオキシから選択される置換基を1～2個有していてもよい5～6員環を示す〕で表される基が挙げられる。置換基の数は1～3個が好ましく、置換基数が2以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれるヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む、5～12員の、芳香族複素環基または飽和もしくは不飽和の非芳香族複素環基等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基または芳香族縮合複素環基等が挙げられる。

「芳香族単環式複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オ

キサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、
ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,
4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チ
5 アジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-
トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジ
ニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基等が挙げられる。

「芳香族縮合複素環基」としては、例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニ
ル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、1H
-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイ
10 ソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベ
ンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キ
ノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カル
バゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジ
ニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイ
15 ニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、
ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ
〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-
b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ
〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等の
20 8~12員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族
単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳
香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環）等が挙
げられる。

25 該「飽和または不飽和の非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、
アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、
チオラニル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、モルホリニル、
チオモルホリニル、ピペラジニル、アゼパニル、オキセパニル、チエパニル、オ
キサゼパニル、チアゼパニル、アゾカニル、オキソカニル、チオカニル、オキサ

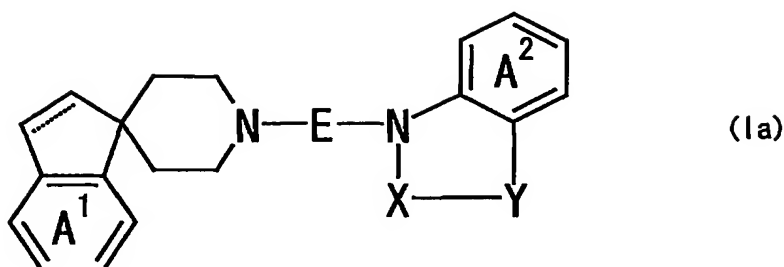
ゾカニル、チアゾカニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。これらは、オキソ置換されていてもよく、例えば2-オキソアゼチジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソアゼパニル、2-オキソアゾカニル、2-オキソテトラヒドロフリル、2-オキソテトラヒドロピラニル、2-オキソチオラニル、2-オキソチアニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソオキセパニル、2-オキソオキサゼパニル、2-オキソチエパニル、2-オキソチアゼパニル、2-オキソアゾカニル、2-オキソオキシカニル、2-オキソチオカニル、2-オキソオキサゾカニル、2-オキソチアゾカニル等でもよい。好ましくは2-オキソピロリジニル等の5員非芳香族複素環基である。

R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」としては、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個（好ましくは1または2個）含む5ないし7員（好ましくは5または6員、より好ましくは5員）の非芳香族複素環基が好ましい。

R^1 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記 R^1 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様のもの、および該「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のもの等が用いられる。

R^1 、 R^3 および R^4 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」の「複素環基」は、それぞれ前記の置換基を、複素環基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1～3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合は各置換基は同一または異なってもよい。

R^1 は A^2 環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい。かかる場合の化合物（I a）としては、例えば下式で表される。



[式中、Yは酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子もしくは置換基を有していてもよいイミノ基を介在していてもよく、置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有して

5 いてもよいイミノ基を、その他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩。

Yで示される「置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基」の「置換基」としては、前記R¹で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基等が挙げられ、「2価の鎖状炭化水素基」としては、前記Eで示される「オキシ基

10 以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基」の「2価の鎖状炭化水素基」と同様のものが挙げられる。かかる「2価の鎖状炭化水素基」としては、C₁₋₃アルキレン（メチレン、エチレン、プロピレン）、C₂₋₃アルキニレン（エテニレン等）等のC₁₋₃鎖状炭化水素基等が好ましい。

「置換基を有していてもよいイミノ基」の「置換基」としては、例えば、前記

15 「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様の基等が挙げられる。該「置換基を有していてもよいイミノ基」の「置換基」として好ましくは、例えば置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール基等である。該「C₁₋₆アルキル基」、「C₆₋₁₀アリール基」が有していてもよい置換基としては、前記R¹で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

20

「介在していてもよい」とは、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子および置換基を有していてもよいイミノ基から選ばれる1～3個のヘテロ原子を、2価の鎖状炭化水素基の両端または内部に有していてもよいことを意味する。

縮合環を形成するときの R^1 または Y としては、式



[式中、 Y^1 および Y^2 はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価の C_{1-3} 鎖状炭化水素基を示し、 Z は結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノ基を示す。ただし、 Z が結合手のときは、 Y^1 および Y^2 の少なくとも一方は置換基を有していてもよい2価の C_{1-3} 鎖状炭化水素基を示す。]で表される基が好ましい。

Y^1 および Y^2 で示される「置換基を有していてもよい2価の C_{1-3} 鎖状炭化水素基」の「2価の C_{1-3} 鎖状炭化水素基」としては、 C_{1-3} アルキレン（メチレン、エチレン、プロピレン）、 C_{2-3} アルキニレン（エテニレン等）等が挙げられる。

Y^1 および Y^2 で示される「置換基を有していてもよい2価の C_{1-3} 鎖状炭化水素基」の「置換基」としては、前記 R^1 で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基等が挙げられる。

A^2 環と縮合する環は5ないし8員環が好ましい。

該縮合環としては、例えば、オキシインドール、テトラヒドロキノリノン、テトラヒドロベンズアゼピノン、テトラヒドロベンズアゾシノン、ベンズイミダゾリノン、ジヒドロキノキサリノン、ベンズオキサジノン、ベンズチアジノン、ベンズジアゼピノン、ベンズオキサゼピノン、ベンズチアゼピノン、ベンズジアゾシノン、ベンズオキサゾシノン、ベンズチアゾシノンなどが挙げられる。

A^1 環および A^2 環で示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」としては、例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよいアミノ基、アミド基（例えば、ホルムアミド、アセトアミド等の C_{1-3} アシルアミノ基等）、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、低級アルキレンジオキシ基（例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ等の C_{1-3} アルキレンジオキシ基等）等から選ばれる1ないし2個の置換基を置換可能な位置に有していてもよいベンゼン環を示す。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」としては、例えば前記で詳述したものと同様のものが用いられる。

該「置換基を有していてもよいアミノ基」は、置換基として例えば前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」等を1または2個有していてもよいアミノ基等が挙げられる。この「アミノ基」が有していてもよい置換基の好ましいものとしては、例えば置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{6-10} アリール基等である。該「 C_{1-6} アルキル基」、「 C_{6-10} アリール基」が有していてもよい置換基としては、前記 R^1 で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様のものが用いられる。

該「置換基を有していてもよい低級アルコキシ基」の「低級アルコキシ基」は、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシおよびtert-ブトキシ等の C_{1-6} アルコキシ基等を示し、置換基として、例えば前記 R^1 で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基等を1〜3個有していてもよい。

A^1 環および A^2 環は、それぞれ例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素等）、 C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル、エチル等）および C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ等）から選ばれる1ないし2個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環等が好ましい。

Eで示される「オキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基」の「2価の鎖状炭化水素基」としては、例えば C_{1-6} アルキレン基（例、メチレン、エチレン、トリメチレン等）、 C_{2-6} アルケニレン基（例、エテニレン等）、 C_{2-6} アルキニレン基（例、エチニレン等）等が挙げられる。

該「2価の鎖状炭化水素基」は前記 R^1 で示される「炭化水素基」が有していてもよい置換基を1〜3個有していてもよい。

Eは、 C_{2-6} アルキレン基が好ましく、トリメチレンがより好ましい。

本発明の式(I)で表される化合物の塩としては酸付加塩、例えば無機酸塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩など）、有機酸塩（例えば、

酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など)等のほか、塩基との塩(たとえば、カリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩)を形成していてもよい。

尚、一般式(I)で表される化合物またはその塩は水和物であってもよく、以下、それぞれ塩、水和物も含め化合物(I)と称する。

化合物(I)のプロドラッグは、生体内において酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物をいう。

化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)がアミノ基を有する場合、該アミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、

(5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など);化合物(I)が水酸基を有する場合、該水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など);化合物(I)がカルボキシ基を有する場合該カルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例、化合物(I)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など);

等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって製造することができる。また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

- 5 化合物（I）のプロドラッグはそれ自身であっても、薬理学的に許容される塩であってもよい。このような塩としては、化合物（I）のプロドラッグがカルボキシル基等の酸性基を有する場合、無機塩基（例、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属、亜鉛、鉄、銅等の遷移金属等）や有機塩基（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどの有機アミン類、アルギニン、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸類等）などとの塩が挙げられる。
- 10

- 化合物（I）のプロドラッグがアミノ基等の塩基性基を有する場合、無機酸や有機酸（例、塩酸、硝酸、硫酸、リン酸、炭酸、重炭酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸等との塩が挙げられる。
- 15

- 20 また、化合物（I）のプロドラッグは水和物および非水和物のいずれであってもよい。

化合物（I）は分子内に1ないしそれより多い不斉炭素を有する場合があるが、これら不斉炭素に関しR配置、S配置のいずれも本発明に包含される。

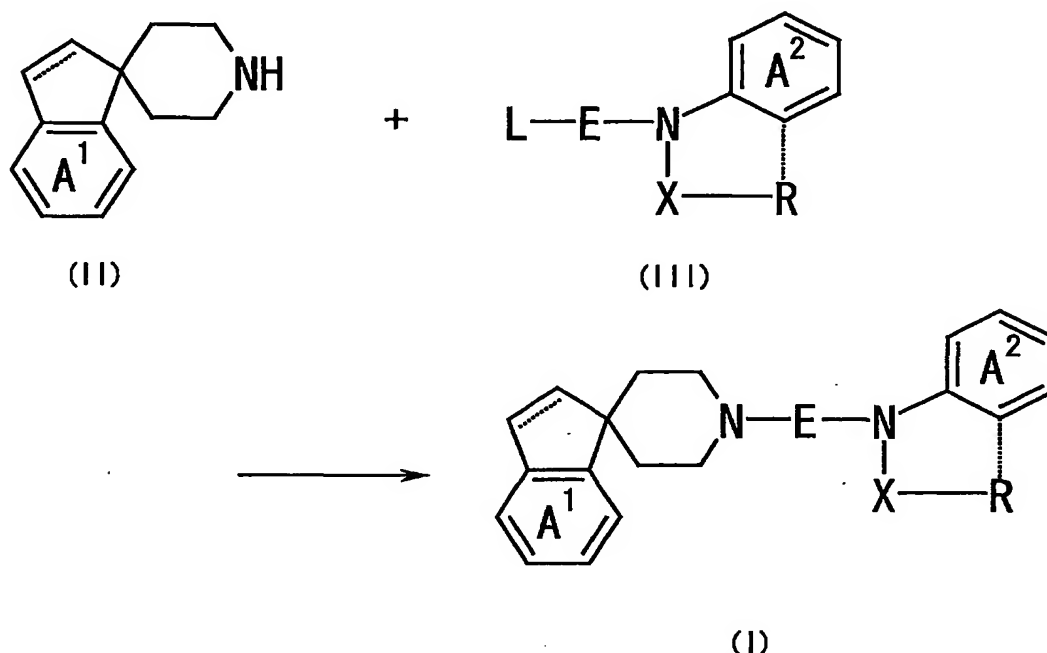
- 25 化合物（I）は、例えば以下に示される方法等によって製造される。なお、化合物（I'）は化合物（I）に含まれる化合物である。また、反応式中の化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物（I）の塩と同様のもの等が挙げられる。

化合物（II）、（III）、（III'）、（IV）、（IV'）、（V）、（V'）、

(VI) および (VII) は市販されているものを容易に入手でき、また、自体公知の方法またはそれに準じた方法に従って製造することもできる。

製造法 1

- 5 下式で示すとおり、化合物 (II) と化合物 (III) とを反応させることにより化合物 (I) を製造することができる。



[式中、Lは脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

- Lで示される「脱離基」としては、例えばハロゲン原子（例えば、クロロ、ブ
 10 ロモ、ヨードなど）、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルオ
 キシ（例えば、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオ
 ロメタンスルホニルオキシなど）、置換基を有していてもよいC₆₋₁₀アリール
 スルホニルオキシなどが挙げられる。該「置換基を有していてもよいC₆₋₁₀ア
 リールスルホニルオキシ」の置換基としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されて
 15 いてもよいC₁₋₆アルキルおよびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆ハロゲン化
 アルコキシから選ばれる1～3個の置換基が挙げられる。「置換基を有してい
 ていてもよいC₆₋₁₀アリールスルホニルオキシ」の具体例としては、ベンゼンスル
 ホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、1-ナフタレンスルホニルオキシ、

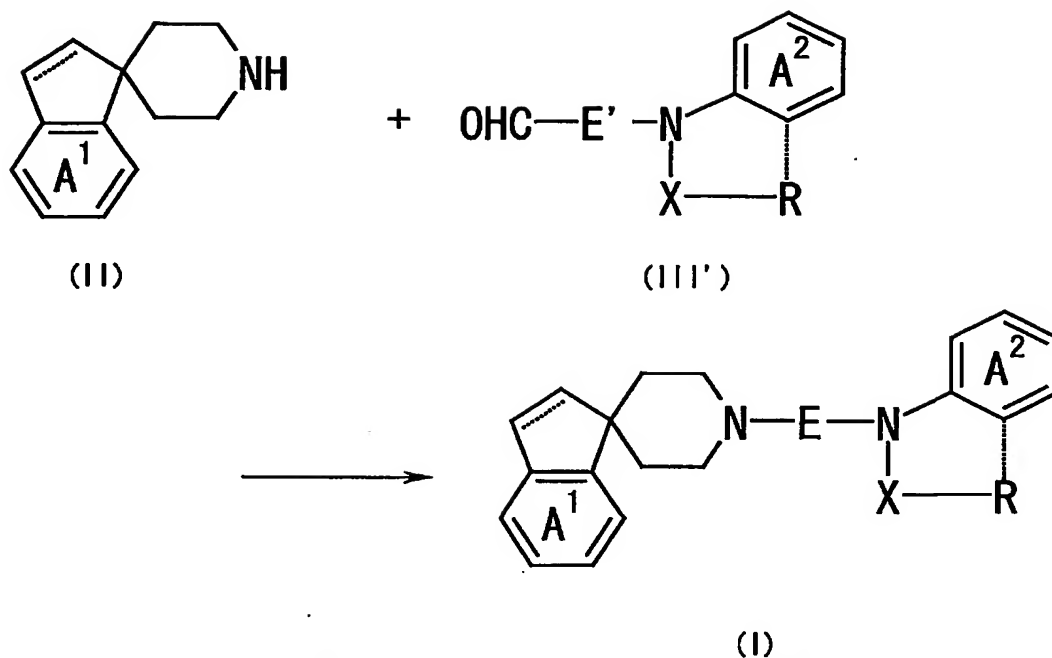
2-ナフタレンスルホニルオキシなどが挙げられる。

この反応は、通常反応に不活性な溶媒中で行われる。該溶媒としては、たとえばエーテル系溶媒（例、エチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど）、ハロゲン系溶媒（例、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなど）、芳香族系溶媒（例、トルエン、クロロベンゼン、キシレンなど）、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド（DMF）、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルスルホキシド（DMSO）、水などを単独あるいはそれらを混合して用いることができる。中でもアセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。この反応は通常化合物（II）に対し、化合物（III）0.2ないし5当量、好ましくは0.5ないし2当量反応させることにより行われる。反応温度は-20℃から150℃、好ましくは0℃ないし室温であり、反応時間は通常5分間から100時間である。

また、この反応においては塩基を共存させることにより、反応がより円滑に進行する場合もある。該塩基としては、無機塩基、有機塩基ともに有効である。無機塩基の例としては、アルカリ金属やアルカリ土類金属の水酸化物、水素化物、炭酸塩、炭酸水素塩、有機酸塩などがあげられ、中でも炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムが好ましい。有機塩基としてはトリエチルアミンなどの3級アミン類が好ましい。

製造法2

下式で示すとおり、化合物（II）と化合物（III'）とを反応させることにより化合物（I）を製造することができる。



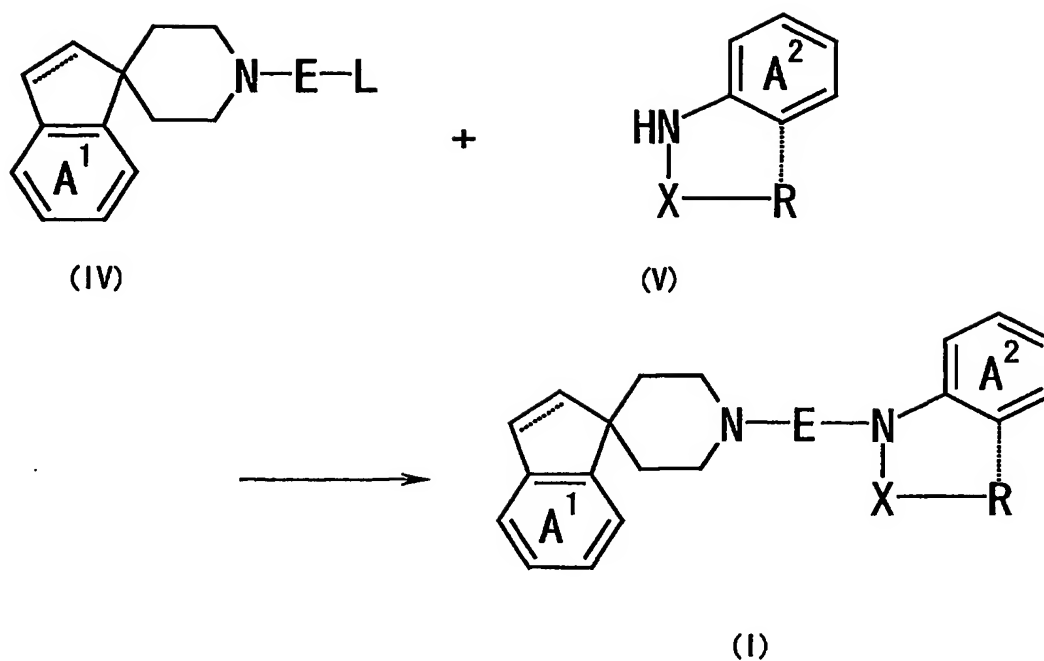
[式中、E'はEから炭素1個を減じた基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

化合物 (II) と化合物 (III') との反応における還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどが挙げられる。これらの還元剤の使用量は化合物 (II) に対し通常0.1～10当量、好ましくは0.5～2当量である。反応温度は-20～50℃、好ましくは0℃～室温であり、反応時間は通常5分から100時間である。

接触還元法は触媒量のラネーニッケル、酸化白金、金属パラジウム、パラジウム-炭素などの金属接触と不活性溶媒中（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、t-ブタノール等のアルコール性溶媒）、室温ないし100℃、水素圧が1気圧から100気圧において、1ないし100時間反応させることにより得られる。

製造法3

下式で示すとおり、化合物 (IV) と化合物 (V) とを反応させることにより化合物 (I) を製造することができる。



[式中の記号は前記と同意義を示す。]

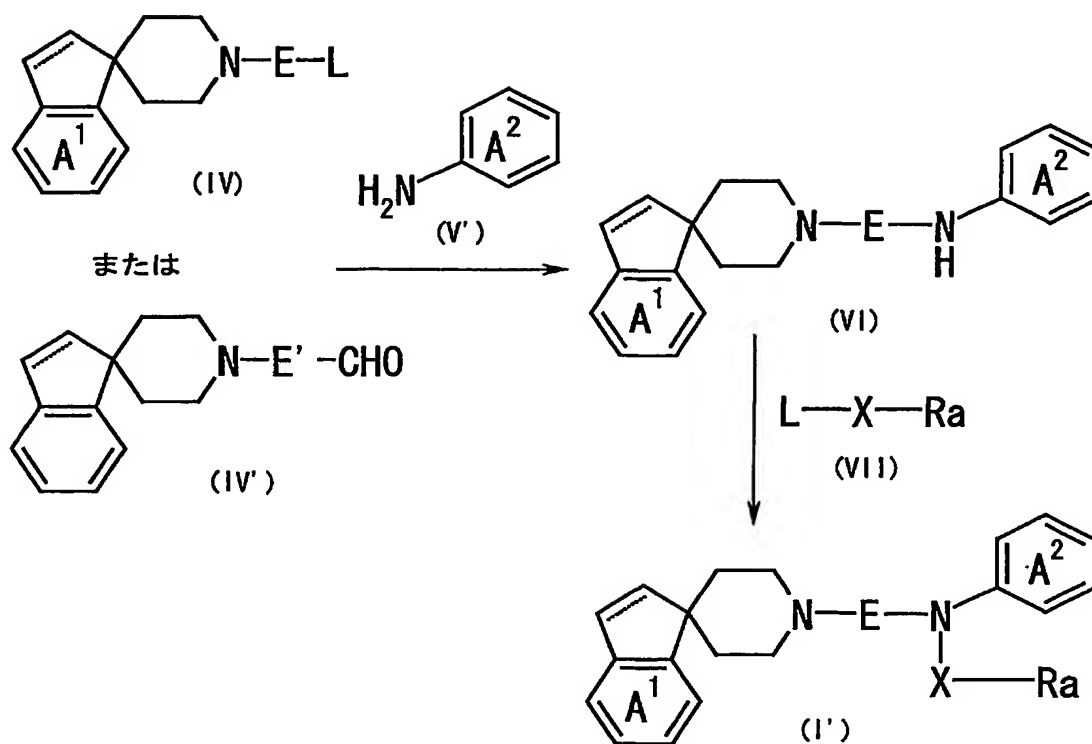
すなわち、化合物 (IV) と化合物 (V) とを製造法 1 と同様の方法で反応させることにより化合物 (I) を製造することができる。

5

製造法 4

下式で示すとおり、化合物 (IV) または化合物 (IV') と化合物 (V) とを反応させることにより化合物 (VI) を製造し、化合物 (VI) と化合物 (VII) とを反応させることにより化合物 (I') (化合物 (I) において R が置換基を有していてもよい炭化水素基であるもの) を製造することができる。

10



[式中、R a は置換基を有していてもよい炭化水素基を、その他の記号は前記と同意義を示す。]

すなわち、製造法 1 と製造法 2 と同様の方法で化合物 (VI) を製造し、化合物 (VI) と化合物 (VII) とを製造法 1 と同様の方法で反応させることにより化合物 (I') を製造することができる。

上記各反応における生成物 (I)、(I') は、常法に従って反応混合物から単離することもでき、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等の分離手段により容易に精製することができる。また、化合物 (I)、(I') の各原料化合物は、反応液のまま、あるいは粗精製物として次反応に用いることもできるが、常法に従って反応混合物から単離することもでき、通常の方法 (例、再結晶、蒸留、クロマトグラフィー等) により容易に精製することもできる。

本発明の化合物 (I) は、優れたノシセプチン受容体結合作用、ノシセプチン受容体拮抗作用を有し、ノシセプチン受容体に関与する疾患、例えば、中枢神経系の疾患 (例、アルツハイマー病、痴呆、不安、ストレス、分裂病、パーキンソン

ン病、うつ病、てんかん、けいれん、精神病、舞踏病、学習障害、多動、リズム障害等)、痛み、リウマチ、過敏性腸疾患、排尿障害、尿失禁、尿崩症、多尿症、低血圧、肥満の予防および／または治療に対して有効であり、これらの疾患の予防・治療剤として用いられる。

- 5 本発明の化合物 (I) は、他の予防・治療剤 (例、他の中枢神経系疾患の予防・治療剤) と組み合わせて用いてもよい。

10 化合物 (I) は、毒性が低く、そのままあるいは自体公知の方法に従って、薬理学的に許容される担体を混合した医薬組成物、例えば錠剤 (糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む)、散剤、顆粒剤、カプセル剤 (ソフトカプセルを含む)、液剤、注射剤、点鼻剤、坐剤、徐放剤、貼布剤、チューインガム等として、経口的または非経口的 (例、局所、直腸、静脈投与等) に安全に投与することができる。

15 化合物 (I) の本発明製剤中の含有量は、製剤全体の約 0.01 ないし約 100 重量%である。該投与量は、投与対象、投与ルート、疾患等によっても異なるが、例えばアルツハイマー病治療剤として、成人 (体重 50 kg) に対し、経口剤として投与する場合、有効成分として化合物 (I) を 1 日当たり約 5 ないし約 1000 mg、好ましくは約 10 ないし 600 mg、さらに好ましくは約 10 ないし 300 mg、とりわけ好ましくは約 15 ないし 150 mg であり、1 日当たり
20 1 回または 2 から 3 数回にわけて投与することができる。

25 本発明の化合物 (I) を、他剤と組み合わせて用いる場合、これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、予防・治療のための医薬組成物として経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品 (例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと 2 種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射

用キットなど)、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品(例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど)なども本発明の医薬組成物含まれる。

本発明製剤の製造に用いられてもよい薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤;液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じて、通常の防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。

結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油等が挙げられる。

溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。

懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。

等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。

緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。

無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。

防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等が挙げられる。

以下に参考例、合成例、実施例、実験例、製剤例を示し、本願発明をさらに詳しく説明する。これらは、単なる例であって本発明を何ら限定するものではない。

$^1\text{H-NMR}$ スペクトルはバリアン社 Gemini-200 (200MHz) を用い、テトラメチルシランを内部標準として測定した。 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおいて、s はシングレット、d はダブルット、t はトリプレット、m はマルチプレット、bs は幅広く広がったシングレットを示す。

参考例 1

ビス (2-クロロエチル) カルバミド酸 tert-ブチル

二炭酸ジ-tert-ブチル (21.83g) の塩化メチレン (200ml) 溶液にビス (2-クロロエチル) アミン塩酸塩 (35.70g) とトリエチルアミン (28ml) を室温に加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水を加え、

塩化メチレンで抽出した。抽出液を10%クエン酸水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、表題化合物(26.49 g)を無色油状物質として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 3.55-3.75 (8H, m).

5 参考例 2

(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) カルバミド酸 tert-ブチル

インデン (5.81 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に1Nリチウムビス (トリメチルシリル) アミドのテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液を
10 0℃で加え、0℃で30分間攪拌した。反応混合物にビス (2-クロロエチル) カルバミド酸 tert-ブチル (12.11 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液を0℃で加え、0℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を10%クエン酸水溶液と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ液に活性炭を加え、ろ過し、濃縮した。残留物をヘキサンで洗い、表題化合物 (6.68 g) を
15 無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.51 (9H, s), 2.01 (2H, dt, J = 4.4, 17.6 Hz), 3.00-3.25 (2H, m), 4.10-4.30 (2H, m), 6.79 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.85 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.15-7.40 (4H, m).

20 参考例 3

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) カルバミド酸 tert-ブチル (2.00 g) にトリフルオロ酢酸 (4 ml) を室温で加え、室温で30分間攪拌した。反応液にヘキサンとエーテルを加え、析出物をろ
25 取し、エーテルで洗い、表題化合物 (1.97 g) を無色固体として得た。¹H-NMR(D₂O) δ: 1.50-1.65 (2H, m), 2.32 (2H, dt, J = 4.0, 14.2 Hz), 3.25-3.70 (4H, m), 6.95 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.25-7.55 (4H, m).

参考例 4

1 H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩

1 H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (150 mg) のエタノール (10 ml) 溶液に 10%パラジウム炭素 (100 mg) を加え、水素雰囲気下 (4 気圧)、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をろ過し、濃縮し、表題化合物 (147 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(CD₃OD) δ : 1.70-1.85 (2H, m), 2.05 (2H, dt, J = 4.8, 12.8 Hz), 2.15 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.97 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.10-3.50 (4H, m), 7.10-7.30 (4H, m).

参考例 5

N-[3-(1 H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] アニリン

1 H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (748 mg) に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液に 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] -7-ウンデセン (0. 004 ml) とアクロレイン (0. 186 ml) を -15℃で加え、-15℃で 1 時間攪拌した。反応混合物にアニリン (0. 228 ml) と水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム (1060 mg) を -15℃で加え、-15℃で 30 分間、室温で 24 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) で精製し、表題化合物 (455 mg) を無色油状物質として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.30-1.50 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.10-2.25 (4H, m), 2.62 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.00-3.15 (2H, m), 3.24 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.60-6.70 (3H, m), 6.75 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.85 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.15-7.45 (6H, m).

参考例 6

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

アニリン (4.66 g) と 1-メチル-2-ピロリドン-4-カルボン酸 (7.15 g) のジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンズトリアゾール (7.43 g) と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (14.38 g) を室温に加え、室温で 40 分間攪拌した。

5 反応液を濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 酢酸エチル = 1 : 9 で溶出) で精製し、エーテルで洗い、表題化合物 (9.47 g) を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.50-3.95 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.15-3.35 (1H, m), 3.58 (1H, dd, J = 9.6, 9.6 Hz), 3.77 (1H, dd, J = 7.0, 9.6 Hz), 7.05-7.60 (5H, m).

参考例 7

15 N-(3-クロロプロピル)-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド

1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド (2.18 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% 鉱油懸濁液 800 mg) を 0℃ で加え、0℃ で 30 分間攪拌した。反応混合物に 1-ブロモ-3-クロロプロパン (1.978 ml) を 0℃ で加え、0℃ で 30 20 分間、室温で 3.0 分間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとメタノール: 酢酸エチル = 1 : 9 で溶出) で精製し、表題化合物 (2.69 g) を無色油状物質として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.95-2.15 (2H, m), 2.15-2.35 (1H, m), 2.60-2.80 (1H, m), 2.77 25 (3H, s), 2.95-3.30 (2H, m), 3.56 (1H, t, J = 6.6 Hz), 3.50-3.70 (1H, m), 3.85 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.10-7.25 (2H, m), 7.30-7.55 (3H, m).

参考例 8

N-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボ

キサミド

4-クロロアニリン (1.78 g) と 1-メチル-2-ピロリドン-4-カルボン酸 (2.00 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンズトリアゾール (2.08 g) と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (4.02 g) を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をエーテルとアセトンで洗って表題化合物 (2.64 g) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.72 (3H, s), 3.20-3.65 (5H, m), 7.30-7.45 (2H, m), 7.55-7.70 (2H, m).

参考例 9

N-(4-クロロフェニル)-N-(3-クロロプロピル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

N-(4-クロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド (1011 mg) のジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% 鉱油懸濁液 320 mg) を 0℃ で加え、0℃ で 30 分間攪拌した。反応混合物に 1-ブロモ-3-クロロプロパン (0.791 ml) を 0℃ で加え、0℃ で 30 分間、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとメタノール: 酢酸エチル = 1 : 10 で溶出) で精製し、表題化合物 (1130 mg) を無色油状物質として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.95-2.15 (2H, m), 2.25 (1H, dd, J = 9.6, 16.8 Hz), 2.67 (1H, dd, J = 8.8, 16.8 Hz), 2.78 (3H, s), 2.90-3.20 (2H, m), 3.55 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.83 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.00-7.20 (2H, m), 7.35-7.55 (2H, m).

参考例 10

N-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

4-フルオロアニリン (1.324 ml) と 1-メチル-2-ピロリドン-4-カルボン酸 (2.00 g) のジメチルホルムアミド (20 ml) 溶液に 1-ヒドロキシベンズトリアゾール (2.08 g) と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (4.02 g) を室温に加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をエーテルとアセトンで洗って表題化合物 (2.26 g) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.72 (3H, s), 3.20-3.70 (5H, m), 7.05-7.25 (2H, m), 7.50-7.65 (2H, m).

参考例 1 1

N-(3-クロロプロピル)-N-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド

N-(4-フルオロクロロフェニル)-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド (945 mg) のジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% 鉱油懸濁液 320 mg) を 0℃ で加え、0℃ で 30 分間攪拌した。反応混合物に 1-ブロモ-3-クロロプロパン (0.791 ml) を 0℃ で加え、0℃ で 30 分間、室温で 30 分間攪拌した。反応液を水に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとメタノール: 酢酸エチル = 1 : 9 で溶出) で精製し、表題化合物 (1130 mg) を無色油状物質として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.95-2.15 (2H, m), 2.24 (1H, dd, J = 9.6, 16.8 Hz), 2.68 (1H, dd, J = 12.4, 16.8 Hz), 2.89 (3H, s), 3.20 (2H, t, J = 9.2 Hz), 3.56 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.83 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.00-7.30 (4H, m).

参考例 1 2

1-(3-クロロプロピル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン

3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン (1.47 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% 鉱油懸濁液 400 mg) を

室温で加え、室温で20分間攪拌した。反応混合物に1-ブロモ-3-クロロプロパン (0.989 ml) を室温で加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=5:1で溶出) で精製し、表題化合物 (1.73 g) を無色油状物質として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.05-2.25 (2H, m), 2.60-2.70 (2H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.63 (2H, t, J=6.2 Hz), 4.11 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.95-7.40 (4H, m).

10 参考例 13

1-(3-クロロプロピル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1-ベンズアゼピン-2-オン

1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1-ベンズアゼピン-2-オン (1.61 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% 鉱油懸濁液 400 mg) を室温で加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物に1-ブロモ-3-クロロプロパン (0.989 ml) を室温で加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1で溶出) で精製し、表題化合物 (2.05 g) を無色油状物質として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.95-2.35 (6H, m), 2.70 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.52 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.70-4.20 (2H, m), 7.10-7.40 (4H, m).

参考例 14

25 4-(3-クロロプロピル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン

2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン (1.49 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% 鉱油懸濁液 400 mg) を室温で加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に1-ブロモ-3

ークロロプロパン (0.989 ml) を室温に加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1で溶出) で精製し、表題化合物 (1.96 g) を無色油状物質として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.05-2.35 (2H, m), 3.64 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.11 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.61 (2H, s), 6.95-7.10 (4H, m).

参考例 15

4-(3-クロロプロピル)-2H-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン

2H-1,4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン (1.65 g) のジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に水素化ナトリウム (60% 鉱油懸濁液 400 mg) を室温に加え、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物に1-ブロモ-3-クロロプロパン (0.989 ml) を室温に加え、室温で16時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=4:1で溶出) で精製し、表題化合物 (2.26 g) を無色油状物質として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.00-2.40 (2H, m), 3.39 (2H, s), 3.59 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.17 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.95-7.45 (4H, m).

参考例 16

1-(3-クロロプロピル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オン
参考例 12 と同様の方法で、3,4-ジヒドロキノキサリン-2(1H)-オンを用いて、表題化合物を無色液体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.05-2.35 (2H, m), 3.63 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.94 (2H, s), 4.11 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.65-7.20 (4H, m).

参考例 17

[2-[[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミノ]フェニル]酢酸 tert-ブチル

参考例5と同様の方法でアニリンの代わりに(2-アミノフェニル)酢酸 tert-ブチルを用いて、表題化合物を無色液体として得た。¹H-

5 NMR(CDCl₃) δ: 1.35-1.45 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.86-2.03 (2H, m), 2.10-2.45 (4H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.00-3.15 (2H, m), 3.16-3.32 (2H, m), 3.49 (2H, s), 4.75-4.84 (1H, br), 6.64-6.78 (3H, m), 6.86 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.05-7.43 (6H, m).

10 参考例18

1-(3-クロロプロピル)-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-2(1H)-オン

参考例12と同様の方法で、3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-2(1H)-オンを用いて、表題化合物を無色液体として得た。¹H-

15 NMR(CDCl₃) δ: 1.20-2.45 (9H, m), 2.70-2.90 (1H, m), 3.45-3.65 (3H, m), 4.20-4.40 (1H, m), 7.15-7.45 (4H, m).

参考例19

1-(3-クロロプロピル)-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

20 参考例12と同様の方法で、1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オンを用いて、表題化合物を無色液体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.00-2.35 (2H, m), 3.62 (2H, t, J = 6.2 Hz), 4.08 (2H, t, J = 6.6 Hz), 7.00-7.25 (4H, m).

25

参考例20

5-オキソ-1-[2-(ピリジン-2-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボン酸

30 イタコン酸(3.90 g)と2-(2-アミノエチル)ピリジン(3.67 g)と水(3 ml)の混合物を150℃で2時間加熱した。残留物をイソプロパ

ノールで洗い、表題化合物（4.09 g）を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.63 (1H, dd, J = 17.2, 10.0 Hz), 2.83 (1H, dd, J = 17.2, 8.2 Hz), 2.93-3.41 (3H, m), 3.63 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.68-3.87 (2H, m), 7.27-7.41 (2H, m), 7.79 (1H, dt, J = 2.0, 7.7 Hz), 8.59-8.65 (1H, m).

5 参考例 2 1

5-オキソ-1-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボン酸

10 イタコン酸（3.90 g）と1-(2-アミノエチル)ピペリジン（3.85 g）と水（5 ml）の混合物を140℃で2時間加熱した。残留物をイソプロパノールと酢酸エチルで洗い、表題化合物（5.24 g）を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.50-2.10 (6H, m), 2.50-3.80 (12H, m), 4.15-4.35 (1H, m).

合成例 1

15 N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩

20 スピロ[1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]トリフルオロ酢酸塩（405 mg）とN-(3-クロロプロピル)-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド（465 mg）のアセトニトリル（20 ml）溶液によう化カリウム（226 mg）と炭酸カリウム（282 mg）を室温で加え、24時間加熱還流した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルとメタノール：酢酸エチル=1:4で溶出）で精製し、エタノールに溶解し、フマル酸（108 mg）を加え、濃縮した。残留物をエーテルで洗い、表題化合物（463 mg）を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.10-1.30 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.00-3.80 (15H, m), 2.63 (3H, s), 6.59 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.97 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-7.60 (9H, m).

30 実施例 1

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアセタミド フマル酸塩

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル] アニリン (80 mg) とピリジン (0.040 ml) の塩化メチレン (1 ml) 溶液に塩化アセチル (0.021 ml) を室温に加え、室温で1時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(酢酸エチルで溶出) で精製し、エーテルに溶解し、フマル酸 (29 mg) を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (60 mg) を無色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.10-1.30 (2H, m), 1.60-1.80 (5H, m), 2.05-2.30 (2H, m), 2.30-2.75 (4H, m), 3.00-3.15 (2H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 6.60 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.98 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.55 (9H, m).

実施例 2

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-1, N-ジフェニル-3-ピロリジジンカルボキサミド 塩酸塩

5-オキソ-1-フェニル-3-ピロリジンカルボン酸 (108 mg) の塩化メチレン (1.06 ml) 溶液に塩化オキサリル (0.051 ml) とジメチルホルムアミド (0.004 ml) を室温に加え、室温で30分間攪拌した。この反応液をN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル] アニリン (145 mg) とピリジン (0.072 ml) の塩化メチレン (2 ml) 溶液に室温に加え、室温で20分間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) で精製し、酢酸エチルに溶解し、1 N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (62 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ:

1.25-1.45 (2H, m), 1.80-4.05 (17H, m), 6.90 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.05-7.70 (15H, m).

実施例 3

5 1-アセチル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニル-4-ピペリジンカルボキサミド フマル酸塩

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル] アニリン (142 mg) とピリジン (0.072 ml) の塩化メチレン (2 ml) 溶液に 1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸塩化物 (101 mg) を室温に加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとメタノール: 酢酸エチル = 1 : 1 で溶出で溶出) で精製し、メタノールに溶解し、フマル酸 (29 mg) を加え、濃縮した。残留物をエーテルとヘキサンの混合溶液で洗い、表題化合物 (116 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 1.10-2.80 (17H, m), 1.94 (3H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.50-3.80 (3H, m), 4.20-4.35 (1H, m), 6.59 (2H, s), 6.81 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 6.99 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.10-7.60 (9H, m).

実施例 4

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド 塩酸塩

25 1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (138 mg) と N-(3-クロロプロピル)-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド (157 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液によう化カリウム (76 mg) と炭酸セシウム (448 mg) と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (2 mg) を室温に加え、80℃で 18 時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩

水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルとメタノール：酢酸エチル＝1：1で溶出）で精製し、酢酸エチルに溶解し、1 N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物（115 mg）を無色固体として得た。¹H-

NMR(DMSO-d₆) δ: 1.55-3.80 (19H, m), 2.06 (2H, t, J = 6.5 Hz), 2.70 (3H, s), 2.89 (2H, t, J = 6.5 Hz), 7.05-7.60 (9H, m).

実施例 5

N-（4-クロロフェニル）-N-〔3-（1H-インデン-1-スピロ-4'-
-ピペリジン-1'-イル）プロピル〕-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリ
ジンカルボキサミド 塩酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩（300 mg）とN-（4-クロロフェニル）-N-（3-クロロプロピル）-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド（395 mg）のジメチルホルムアミド（5 ml）溶液によう化カリウム（166 mg）と炭酸カリウム（553 mg）と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム（3 mg）を室温に加え、80℃で24時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルとメタノール：酢酸エチル＝1：4で溶出）で精製し、酢酸エチルに溶解し、1 N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物（420 mg）を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.05-2.25 (1H, m), 2.40-4.30 (14H, s), 2.65 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.20-7.45 (4H, m), 7.45-7.65 (4H, m).

実施例 6

N-（4-フルオロフェニル）-N-〔3-（1H-インデン-1-スピロ-4'-
-ピペリジン-1'-イル）プロピル〕-1-メチル-5-オキソ-3-ピロリ
ジンカルボキサミド 塩酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩（29

9 mg) と N-(3-クロロプロピル)-N-(4-フルオロフェニル)-1-
メチル-5-オキソ-3-ピロリジンカルボキサミド (375 mg) のジメチル
ホルムアミド (5 ml) 溶液によう化カリウム (166 mg) と炭酸カリウム
(553 mg) と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (3 mg) を室温に加え、
5 80℃で16時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。
抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウ
ムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(酢酸エチルとメタノール：酢酸エチル=1：4で溶出)で精製し、酢酸エチル
とエーテルの混合溶液に溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテ
10 ルで洗い、表題化合物 (335 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-
d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-3.80 (17H, m), 2.65 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.6
Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.60 (8H, m).

実施例7

15 N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロ
ピル]-1-(メチルスルホニル)-N-フェニル-4-ピペリジンカルボキ
サミド フマル酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (30
0 mg) と N-(3-クロロプロピル)-1-(メチルスルホニル)-N-フェ
20 ニル-4-ピペリジンカルボキサミド (358 mg) のジメチルホルムアミド
(5 ml) 溶液によう化カリウム (166 mg) と炭酸セシウム (1.30 g)
と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (3 mg) を室温に加え、80℃で89
時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽
和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、
25 ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル
とメタノール：酢酸エチル=1：1で溶出)で精製し、酢酸エチルに溶解し、フ
マル酸 (102 mg) を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (176 m
g) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.45-
3.80 (21H, m), 2.76 (3H, m), 6.61 (2H, s), 6.45-6.75 (3H, m), 6.85 (1H, d, J = 5.8

Hz), 7.05 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.60 (6H, m).

実施例 8

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン 塩酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (300 mg) と 1-(3-クロロプロピル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン (224 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液によう化カリウム (166 mg) と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (3 mg) と炭酸セシウム (1.30 g) を室温に加え、80℃で15時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) で精製し、エーテルに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (247 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.95-2.20 (2H, m), 2.45-2.65 (4H, m), 2.80-3.00 (2H, m), 3.15-3.70 (6H, m), 4.01 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.95-7.45 (8H, m), 7.16 (1H, d, J = 5.8 Hz).

実施例 9

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1-ベンズアゼピン-2-オン 塩酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (300 mg) と 1-(3-クロロプロピル)-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-1-ベンズアゼピン-2-オン (238 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液によう化カリウム (166 mg) と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (3 mg) と炭酸カリウム (553 mg) を室温に加え、80℃で18時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとメタノール: 酢酸エチル = 1 : 10

で溶出)で精製し、エーテルに溶解し、1 N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (258 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.70-4.00 (18H, m), 6.88 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.50 (8H, m).

5

実施例 10

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン 塩酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (299 mg) と 4-(3-クロロプロピル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン (226 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液による化カリウム (166 mg) と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (3 mg) と炭酸カリウム (553 mg) を室温に加え、80℃で20時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルで溶出) で精製し、エーテルに溶解し、1 N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (316 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 2.00-2.25 (2H, m), 2.35-2.70 (2H, m), 3.10-3.70 (6H, m), 4.04 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.68 (2H, s), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.00-7.45 (8H, m), 7.16 (1H, d, J = 5.6 Hz).

20

実施例 11

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-2H-1, 4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン 塩酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン トリフルオロ酢酸塩 (300 mg) と 4-(3-クロロプロピル)-2H-1, 4-ベンゾチアジン-3(4H)-オン (241 mg) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液による化カリウム (167 mg) と臭化テトラ-n-ブチルアンモニウム (3 mg) と炭酸カリウム (550 mg) を室温に加え、80℃で20時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫

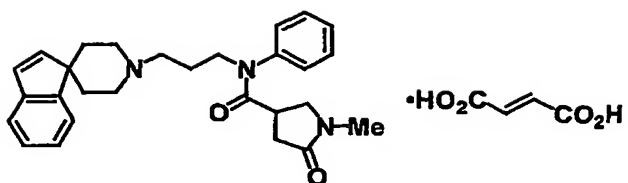
30

酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルで溶出）で精製し、エーテルに溶解し、1 N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物（310 mg）を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 2.00-2.20 (2H, m), 2.30-2.70 (2H, m), 3.10-3.70 (6H, m), 3.55 (2H, s), 4.08 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.00-7.50 (8H, m), 7.16 (1H, d, J = 5.8 Hz).

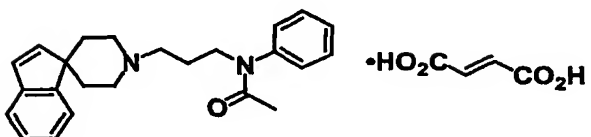
実施例で得られた化合物の構造式を以下に示す。

52

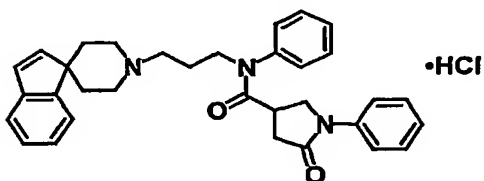
合成例 1 の化合物



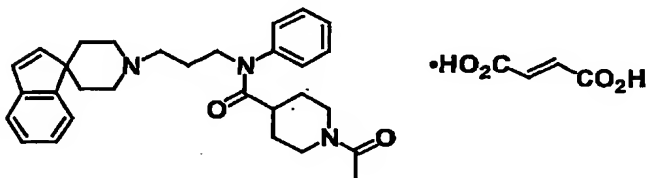
実施例 1 の化合物



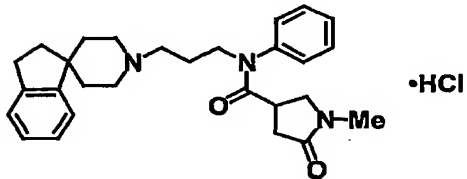
実施例 2 の化合物



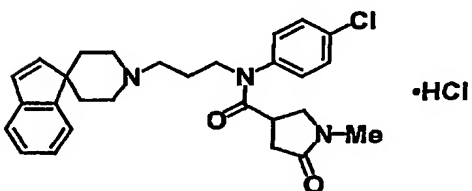
実施例 3 の化合物



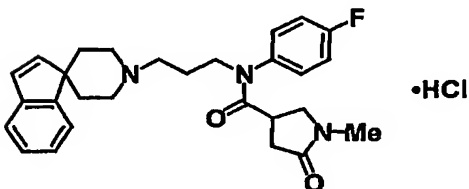
実施例 4 の化合物



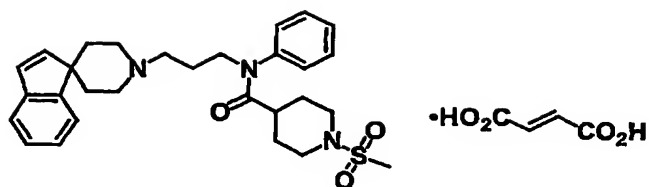
実施例 5 の化合物



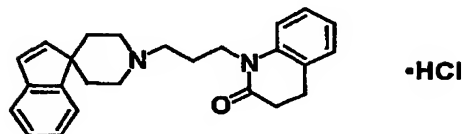
実施例 6 の化合物



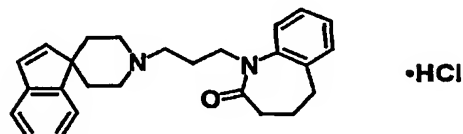
実施例 7 の化合物



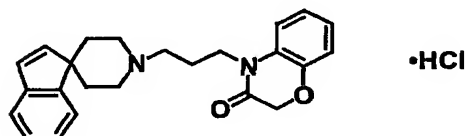
実施例 8 の化合物



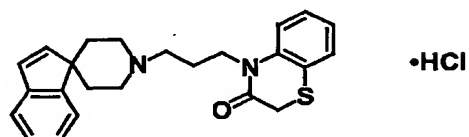
実施例 9 の化合物



実施例 10 の化合物



実施例 11 の化合物



実施例 12

1- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -3, 4-ジヒドロキノキサリン-2 (1H) -オン 塩酸塩

実施例 8 と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 2.00-4.45 (16H, m), 3.81 (2H, s), 3.99 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.60-8.00 (10H, m).

実施例 13

1- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン 塩酸塩

[2- [[3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] アミノ] フェニル] 酢酸 tert-ブチル (606mg) のエ

タノール（2 m l）溶液に4 N 塩酸の酢酸エチル（8 m l）溶液を室温に加え、室温で2時間攪拌し、濃縮した。残留物にエタノール（10 m l）を加え、70℃で4時間攪拌し、濃縮した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1と酢酸エチルと酢酸エチル：メタノール＝4：1で溶出）と塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝5：1とヘキサン：酢酸エチル＝2：1で溶出）で精製し、エタノールに溶解し、1 N塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物（288 mg）を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.38 (2H, m), 2.00-2.24 (2H, m), 2.50-2.78 (2H, m), 3.10-3.70 (8H, m), 3.81 (2H, t, J = 6.5 Hz), 6.87 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.98-7.42 (9H, m).

実施例 14

1-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-2(1H)-オン 塩酸塩

実施例8と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.10-1.40 (2H, m), 1.45-4.20 (20H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.20-7.45 (8H, m).

実施例 15

1-[2-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)エチル]-3, 4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノン 塩酸塩

1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジントリフルオロ酢酸塩（159 mg）と3-(2-オキソ-3, 4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)アセトアルデヒド（98 mg）と酢酸ナトリウム（43 mg）とナトリウム水素化トリアセトキシホウ素（168 mg）とテトラヒドロフラン（5 m l）の混合物を1.5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過

し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルで溶出）で精製し、エーテルに溶解し、1 N塩酸エーテル溶液を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物（111 mg）を無色固体として得た。¹H-

NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.45 (2H, m), 2.30-2.70 (4H, m), 2.85-3.00 (2H, m),
5 3.25-3.55 (4H, m), 3.65-3.85 (2H, m), 4.40 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.90 (1H, d, J =
5.6 Hz), 7.00-7.45 (9H, m).

実施例 16

1- [4- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プ
10 チル] -3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -キノリノン 塩酸塩

実施例 8 と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-
d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.50-1.95 (4H, m), 2.45-2.70 (4H, m), 2.80-2.95 (2H,
m), 3.10-3.65 (6H, m), 3.96 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.95-
7.45 (9H, m).

実施例 17

1- [5- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) ペ
15 ンチル] -3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -キノリノン 塩酸塩

実施例 8 と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-
20 d₆) δ: 1.25-1.95 (8H, m), 2.30-2.70 (4H, m), 2.86 (2H, t, J = 8.2 Hz), 3.05-3.70
(6H, m), 3.92 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.95-7.45 (9H, m).

実施例 18

1- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プ
25 ロピル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン 塩酸塩

実施例 8 と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-
d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 2.00-4.05 (12H, m), 6.87 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.95-7.40
(9H, m).

実施例 19

1- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -1, 3-ジヒドロ-3-メチル-2H-ベンズイミダゾール-2-オン フマル酸塩

5 1- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン (359 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に60%水素化ナトリウム (48 mg) を室温に加え、室温で1時間攪拌し、さらに、ヨウ化メチル (0.075 ml) を室温に加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 酢酸エチル=1:9で溶出) で精製し、エーテル (10 ml) に溶解し、フマル酸 (61 mg) を加え、析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (184 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.10-1.30 (2H, m), 1.85-2.20 (4H, m), 2.35-2.70 (4H, m), 2.95-3.15 (2H, m), 3.35 (3H, s), 3.94 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.61 (2H, s), 6.79 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.00-7.45 (8H, m).

実施例 20

20 1- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -3-エチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

実施例 19と同様の方法で表題化合物を無色液体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.20-1.45 (2H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.90-2.45 (6H, m), 2.54 (2H, t, J = 6.6 Hz), 2.90-3.10 (2H, m), 3.90-4.20 (2H, m), 3.97 (2H, q, J = 7.4 Hz), 6.73 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.82 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.95-7.45 (8H, m).

実施例 21

30 1- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -1, 3-ジヒドロ-3-プロピル-2H-ベンズイミダゾール-2-オン

実施例 19 と同様の方法で表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.88 (3H, t, J = 7.8 Hz), 1.20-1.40 (2H, m), 1.55-1.80 (2H, m), 2.10-3.70 (10H, m), 3.82 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.00 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.88 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.05-7.50 (8H, m).

5

実施例 22

N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-
-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソピロリジン-
3-カルボキサミド 塩酸塩

- 10 1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸 (172 mg) と塩化オキザリル (0.113 ml) と N,N-ジメチルホルムアミド (0.007 ml) と塩化メチレン (2 ml) の混合物を室温で30分間攪拌し、N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-
1'-イル)プロピル]アミン (353 mg) とピリジン (0.162 ml) の
15 塩化メチレン (4 ml) 溶液を室温に加え、室温で18時間間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルとメタノール: 酢酸エチル = 1 :
9で溶出) で精製し、エーテルに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、析出物
20 をエーテルで洗い、表題化合物 (226 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-3.80 (17H, m), 2.65 (3H, s), 6.87 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.15 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.70 (8H, m).

実施例 23

- 25 N-(2-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-
-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソピロリジン-
3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 22 と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と N-(2-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-

4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-4.20 (17H, m), 2.64 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.15-7.80 (9H, m).

5 実施例 2 4

N-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル]-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

10 実施例 2 2 と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と N-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-3.80 (17H, m), 2.65 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.95 (7H, m).

15

実施例 2 5

N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル]-5-オキソ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

20 実施例 2 2 と同様の方法で、5-オキソ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-カルボン酸と N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-3.80 (21H, m), 6.90 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-7.70 (14H, m).

25

実施例 2 6

N-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル]-5-オキソ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

30

実施例 2 2 と同様の方法で、5-オキソ-1-(2-フェニルエチル) ピロリジ

ン-3-カルボン酸とN-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-3.80 (21H, m), 6.90 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.40 (10H, m), 7.49 (1H, dd, J = 2.2, 8.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 2.2 Hz).

実施例 27

N-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 22 と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-(2-フルオロフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.45 (2H, m), 1.80-4.00 (17H, m), 2.65 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-7.70 (8H, m).

実施例 28

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(2-メトキシフェニル)-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 22 と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(2-メトキシフェニル)アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-4.30 (17H, m), 2.76 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.00-7.55 (9H, m).

実施例 29

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-(2-トリフルオロメチルフェニル)

ピロリジン-3-カルボキサミド

実施例 22 と同様の方法で 1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸
と N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(2-トリフルオロメチルフェニル)アミンを用いて、表題化
5 合物を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.25-4.50 (19H, m), 2.76 (3/2H, s), 2.78 (3/2H, s), 6.74 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.90 (8H, m).

実施例 30

10 N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-N-(2-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 22 と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(2-メチルフェニル)アミンを用いて、表題化合物を無
15 色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-4.25 (17H, m), 2.21 (3H, s), 2.64 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-7.50 (8H, m).

実施例 31

20 N-(2-エチルフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 22 と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と N-(2-エチルフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミンを用いて、表題化合物を無色
25 固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.21 (3H, J = 7.4 Hz), 1.20-1.45 (2H, m), 1.80-4.40 (19H, m), 2.64 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.10-7.55 (8H, m).

実施例 3 2

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-1-(2-フェニルエチル)-N-(2-プロピルフェニル)ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

- 5 実施例 2 2 と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(2-プロピルフェニル)アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.95 (3H, J = 8.0 Hz), 1.20-1.40 (2H, m), 1.50-1.75 (2H, m), 1.80-4.40 (19H, m), 2.64 (3H, s), 6.89 (1H, d, J =
- 10 5.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.55 (8H, m).

実施例 3 3

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-N-(4-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

- 15 実施例 2 2 と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(4-メチルフェニル)アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.70 (6H, m), 2.37 (3H, s), 2.64 (3H, s), 2.90-3.80 (11H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.17
- 20 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.20-7.45 (8H, m).

実施例 3 4

N-(2, 6-ジメチルフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

- 25 実施例 2 2 と同様の方法で、1-メチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-(2, 6-ジメチルフェニル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-3.70
- 30

(17H, m), 2.22 (6H, s), 2.64 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.10-7.45 (7H, m).

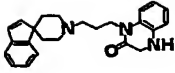
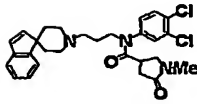
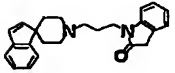
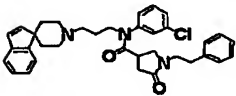
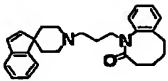
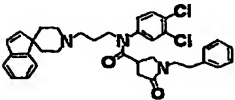
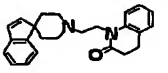
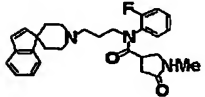
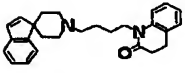
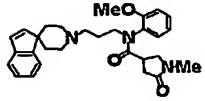
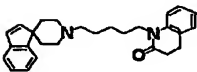
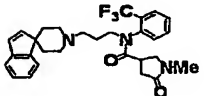
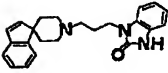
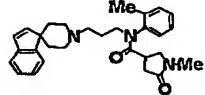
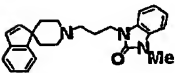
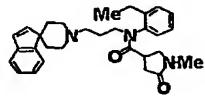
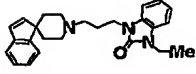
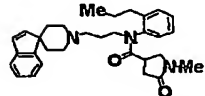
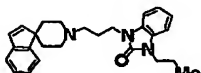
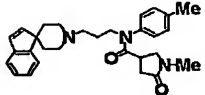
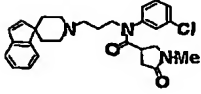
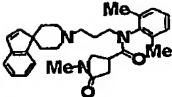
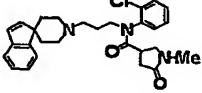
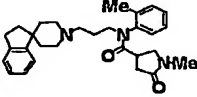
実施例 35

5 N-[3-(1H-インダン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-N-(2-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

10 N-[3-(1H-インダン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-N-(2-メチルフェニル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩 (20 mg) のエタノール (15 ml) 溶液に 10%パラジウム炭素 (15 mg) を室温に加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液をろ過し、濃縮して、表題化合物 (16 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.55-1.75 (2H, m), 1.80-3.60 (19H, m), 2.20 (3H, s), 2.63 (3H, s), 3.95-4.25 (2H, m), 7.05-7.50 (8H, m).

15

実施例で得られた化合物の構造式を以下に示す。

実施例 12 の化合物		•HCl	実施例 24 の化合物		•HCl
実施例 13 の化合物		•HCl	実施例 25 の化合物		•HCl
実施例 14 の化合物		•HCl	実施例 26 の化合物		•HCl
実施例 15 の化合物		•HCl	実施例 27 の化合物		•HCl
実施例 16 の化合物		•HCl	実施例 28 の化合物		•HCl
実施例 17 の化合物		•HCl	実施例 29 の化合物		
実施例 18 の化合物		•HCl	実施例 30 の化合物		•HCl
実施例 19 の化合物		•HO ₂ C-CH=CO ₂ H	実施例 31 の化合物		•HCl
実施例 20 の化合物			実施例 32 の化合物		•HCl
実施例 21 の化合物		•HCl	実施例 33 の化合物		•HCl
実施例 22 の化合物		•HCl	実施例 34 の化合物		•HCl
実施例 23 の化合物		•HCl	実施例 35 の化合物		•HCl

実施例 36

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(2-メチルフェニル)-5-オキソ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 22 と同様の方法で、5-オキソ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボン酸と N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-(2-メチルフェニル)アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-4.20 (21H, m), 2.17 (3/2H, s), 2.20 (3/2H, s), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.50 (14H, m)

実施例 37

1-エチル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 22 と同様の方法で 1-エチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.20-1.40 (2H, m), 1.86-2.22 (3H, m), 2.38-2.70 (3H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

実施例 38

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-プロピルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 22 と同様の方法で 5-オキソ-1-プロピルピロリジン-3-カルボン酸と N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.77 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.20-1.55 (4H, m), 1.85-

2.25 (3H, m), 2.38-2.70 (3H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, $J = 5.6$ Hz),
7.17 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

実施例 39

5 1-ブチル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキ
サミド 塩酸塩

実施例 22 と同様の方法で 1-ブチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン
酸と N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得
10 た。¹H-NMR(DMSO- d_6) δ : 0.84 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 1.05-1.50 (6H, m), 1.85-
2.23 (3H, m), 2.38-2.70 (3H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, $J = 5.4$ Hz),
7.17 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

15 実施例 40

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-(2-メトキシエチル)-5-オキソ-N-フェニルピロリジン
-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 22 と同様の方法で 1-(2-メトキシエチル)-5-オキソピロリジ
ン-3-カルボン酸と N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリ
20 ジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無
色固体として得た。¹H-NMR(DMSO- d_6) δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.85-2.22 (3H,
m), 2.40-2.70 (3H, m), 2.90-3.85 (15H, m), 3.19 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J = 5.6$ Hz),
7.17 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.22-7.60 (9H, m).

25

実施例 41

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロ
ピル]-1-(3-メトキシプロピル)-5-オキソ-N-フェニルピロリジ
ン-3-カルボキサミド 塩酸塩

30

実施例 22 と同様の方法で、1-(3-メトキシプロピル)-5-オキソピロ

リジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.56-1.70 (2H, m), 1.80-2.23 (3H, m), 2.40-2.65 (3H, m), 2.90-3.85 (15H, m), 3.18 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

実施例 4 2

1-[2-(アセチルアミノ)エチル]-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 2 2 と同様の方法で1-[2-(アセチルアミノ)エチル]-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.74 (3H, s), 1.90-2.21 (3H, m), 2.40-2.70 (3H, m), 2.80-3.90 (15H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.20-7.60 (9H, m), 7.80-7.95 (1H, m).

実施例 4 3

1-シクロヘキシル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 2 2 と同様の方法で1-シクロヘキシル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.90-2.20 (15H, m), 2.38-2.75 (3H, m), 2.85-3.85 (12H, m), 6.89 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.17 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

実施例 4 4

1-(シクロヘキシルメチル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-

4' - ピペリジン - 1' - イル) プロピル] - 5 - オキソ - N - フェニルピロリジン - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

実施例 22 と同様の方法で 1 - (シクロヘキシルメチル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸と N - [3 - (1H - インデン - 1 - スピロ - 4' - ピペリジン - 1' - イル) プロピル] - N - フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.70-0.95 (2H, m), 1.00-1.70 (11H, m), 1.85-2.23 (3H, m), 2.40-2.70 (3H, m), 2.80-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

実施例 45

1 - (2 - シクロヘキシルエチル) - N - [3 - (1H - インデン - 1 - スピロ - 4' - ピペリジン - 1' - イル) プロピル] - 5 - オキソ - N - フェニルピロリジン - 3 - カルボキサミド 塩酸塩

1 - (2 - シクロヘキシルエチル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸 (239 mg) とトリエチルアミン (0.139 ml) とクロロ炭酸イソブチル (0.130 ml) とテトラヒドロフラン (5 ml) の混合物を 0℃ で 1.5 時間攪拌し、N - [3 - (1H - インデン - 1 - スピロ - 4' - ピペリジン - 1' - イル) プロピル] - N - フェニルアミン (159 mg) を 0℃ で加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 3:7 と酢酸エチル:ヘキサン = 7:3 で溶出) で精製し、エタノールに溶解し、1N 塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (241 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.70-1.40 (10H, m), 1.50-1.75 (5H, m), 1.80-2.24 (3H, m), 2.35-2.70 (3H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

実施例 46

1 - [2 - (シクロヘキサ - 1 - エン - 1 - イル) エチル] - N - [3 - (1H

ーインデンー1ースピロー4'ーピペリジンー1'ーイル) プロピル]ー5ーオキソーNーフェニルピロリジンー3ーカルボキサミド 塩酸塩

実施例45と同様の方法で1ー[2ー(シクロヘキサー1ーエンー1ーイル)エチル]ー5ーオキソピロリジンー3ーカルボン酸とNー[3ー(1Hーインデンー1ースピロー4'ーピペリジンー1'ーイル) プロピル]ーNーフェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.60 (6H, m), 1.75-2.20 (9H, m), 2.40-2.70 (3H, m), 2.85-3.85 (13H, m), 5.29 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

実施例47

1ー[1, 1'ービフェニルー4ーイルメチル]ーNー[3ー(1Hーインデンー1ースピロー4'ーピペリジンー1'ーイル) プロピル]ー5ーオキソーNーフェニルピロリジンー3ーカルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で1ー[1, 1'ービフェニルー4ーイルメチル]ー5ーオキソピロリジンー3ーカルボン酸とNー[3ー(1Hーインデンー1ースピロー4'ーピペリジンー1'ーイル) プロピル]ーNーフェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.18-1.38 (2H, m), 1.82-2.70 (6H, m), 2.90-3.90 (11H, m), 4.29 (1H, d, J = 15.1 Hz), 4.45 (1H, d, J = 15.1 Hz), 6.88 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.14 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.20-7.70 (18H, m).

実施例48

1ーベンズヒドリルーNー[3ー(1Hーインデンー1ースピロー4'ーピペリジンー1'ーイル) プロピル]ー5ーオキソーNーフェニルピロリジンー3ーカルボキサミド 塩酸塩

実施例22と同様の方法で1ーベンズヒドリルー5ーオキソピロリジンー3ーカルボン酸とNー[3ー(1Hーインデンー1ースピロー4'ーピペリジンー1'ーイル) プロピル]ーNーフェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.10 (2H, m), 2.20-2.70 (4H, m), 2.90-3.80 (11H, m), 6.32 (1H, s), 6.90 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.00-

7.60 (20H, m).

実施例 49

1-ベンジル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 22 と同様の方法で 1-ベンジル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.84-2.70 (6H, m), 2.90-4.00 (11H, m), 4.26 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.39 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.12-7.58 (15H, m).

実施例 50

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

5-オキソ-1-(2-フェニルエチル)ピロリジン-3-カルボン酸 (373 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) と塩化オキサリル (0.140 ml) と 10% N,N-ジメチルホルムアミドのテトラヒドロフラン溶液 (0.124 ml) の混合物を室温で 1 時間攪拌し、N-フェニル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミン (255 mg) とピリジン (0.324 ml) と 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (49 mg) を室温に加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:3 と酢酸エチル:ヘキサン=3:1 で溶出) で精製し、エタノールに溶解し、1N 塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (241 mg) を無色固体として得

た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.20 (3H, m), 2.35-3.90 (18H, m), 6.89 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.10-7.65 (14H, m).

実施例 5 1

5 N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-(3-フェニルプロピル)ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 2 2 と同様の方法で 5-オキソ-1-(3-フェニルプロピル)ピロリジン-3-カルボン酸と N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を
10 無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 1.86-2.23 (3H, m), 2.38-2.70 (5H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.05-7.60 (15H, m).

15 実施例 5 2

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-(4-フェニルブチル)ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 2 2 と同様の方法で 5-オキソ-1-(4-フェニルブチル)ピロリジン-3-カルボン酸と N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無
20 色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.60 (6H, m), 1.85-2.23 (3H, m), 2.35-2.70 (5H, m), 2.90-3.85 (13H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.60 (15H, m).

25

実施例 5 3

1-(2, 4-ジメトキシベンジル)-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

30 実施例 2 2 と同様の方法で 1-(2, 4-ジメトキシベンジル)-5-オキシ

ピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-
-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化
合物を淡黄色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-
2.65 (6H, m), 2.90-3.90 (11H, m), 3.73 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.14 (1H, d, J =
14.9 Hz), 4.24 (1H, d, J = 14.9 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 8.4, 2.3 Hz), 6.54 (1H, d,
J = 2.3 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.15 (1H, d, J =
5.9 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).

実施例 5 4

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 4 5 と同様の方法で1-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]-5-
-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピ
ロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、
表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m),
1.80-2.18 (3H, m), 2.38-2.72 (5H, m), 2.90-3.90 (13H, m), 3.73 (3H, s), 6.75-
6.95 (2H, m), 7.00-7.60 (13H, m).

実施例 5 5

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

実施例 4 5 と同様の方法で1-[2-(3-メトキシフェニル)エチル]-5-
-オキソピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピ
ロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、
表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m),
1.80-2.20 (3H, m), 2.40-2.75 (5H, m), 2.85-3.85 (13H, m), 3.71 (3H, s), 6.65-
6.80 (3H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.60 (11H, m).

実施例 5 6

N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -1- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -5-オキソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

- 5 実施例 4 5 と同様の方法で 1- [2- (4-メトキシフェニル) エチル] -5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-2.20 (3H, m), 2.38-2.70 (5H, m), 2.80-3.85 (13H, m), 3.71 (3H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.20-7.60 (9H, m).
- 10

実施例 5 7

- 15 N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -5-オキソ-N-フェニル-1- [2- (2-チエニル) エチル] ピロリジン-3-カルボキサミド 塩酸塩

- 実施例 4 5 と同様の方法で 1- [2- (2-チエニル) エチル] -5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.80-2.20 (4H, m), 2.35-3.80 (17H, m), 6.80-7.60 (15H, m).
- 20

実施例 5 8

- 25 N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -5-オキソ-N-フェニル-1- [2- (ピリジン-2-イル) エチル] ピロリジン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

- 5-オキソ-1- [2- (ピリジン-2-イル) エチル] ピロリジン-3-カルボン酸 (351 mg) とジクロロメタン (3 ml) と 2M 塩化オキサリルのジクロロメタン溶液 (0.90 ml) と 10% N, N-ジメチルホルムアミドのテトラヒドロフラン溶液 (0.1 ml) を 0℃ で加え、0℃ で 10 分間攪拌した。
- 30

この混合物を、N-フェニル-N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-
-ピペリジン-1'-イル)プロピル]アミン(159mg)とピリジン(0.
404ml)のジクロロメタン(3ml)溶液に0℃で加え、室温で1時間攪拌
し、濃縮した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽
5 出した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、
濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：
ヘキサン=1:1と酢酸エチルとメタノール：酢酸エチル=1:30で溶出)で
精製し、エタノールに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物
をエーテルで洗い、表題化合物(204mg)を無色固体として得た。¹H-
10 NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.86-2.75 (6H, m), 2.85-4.00 (15H, m),
6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.15-7.60 (10H, m), 7.80-7.95 (2H, m), 8.41 (1H, t, J =
7.3 Hz), 8.76 (1H, d, J = 5.4 Hz).

実施例 59

15 N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロ
ピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-[2-(3-ピリジル)エチル]ピロ
リジン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例 45と同様の方法で1-[2-(3-ピリジル)エチル]-5-オキソ
ピロリジン-3-カルボン酸とN-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-
20 -ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化
合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.85-
3.80 (21H, m), 6.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.15-7.60 (9H,
m), 7.90-8.00 (1H, m), 8.40-8.50 (1H, m), 8.75-8.90 (2H, m).

25 実施例で得られた化合物の構造式を以下に示す。

実施例 36 の化合物		•HCl	実施例 48 の化合物		•HCl
実施例 37 の化合物		•HCl	実施例 49 の化合物		•HCl
実施例 38 の化合物		•HCl	実施例 50 の化合物		•HCl
実施例 39 の化合物		•HCl	実施例 51 の化合物		•HCl
実施例 40 の化合物		•HCl	実施例 52 の化合物		•HCl
実施例 41 の化合物		•HCl	実施例 53 の化合物		•HCl
実施例 42 の化合物		•HCl	実施例 54 の化合物		•HCl
実施例 43 の化合物		•HCl	実施例 55 の化合物		•HCl
実施例 44 の化合物		•HCl	実施例 56 の化合物		•HCl
実施例 45 の化合物		•HCl	実施例 57 の化合物		•HCl
実施例 46 の化合物		•HCl	実施例 58 の化合物		•2HCl
実施例 47 の化合物		•HCl	実施例 59 の化合物		•2HCl

実施例 60

N- [3- (1H-インデン-1-ースピロ-4'- ピペリジン-1'- イル) プ

ロピル] - 5 - オキソ - N - フェニル - 1 - [2 - (4 - ピリジル) エチル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩

実施例 45 と同様の方法で 1 - [2 - (4 - ピリジル) エチル] - 5 - オキソ
ピロリジン - 3 - カルボン酸と N - [3 - (1 H - インデン - 1 - スピロ - 4' -
5 - ピペリジン - 1' - イル) プロピル] - N - フェニルアミンを用いて、表題化
合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.80-
4.40 (21H, m), 6.90 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.10-9.00 (13H,
m).

実施例 61

N - [3 - (1 H - インデン - 1 - スピロ - 4' - ピペリジン - 1' - イル) プ
ロピル] - 5 - オキソ - N - フェニル - 1 - [2 - (1 - トリチル - 1 H - イミ
ダゾール - 5 - イル) エチル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド

実施例 45 と同様の方法で 5 - オキソ - 1 - [2 - (1 - トリチル - 1 H - イ
ミダゾール - 5 - イル) エチル] ピロリジン - 3 - カルボン酸と N - [3 - (1
H - インデン - 1 - スピロ - 4' - ピペリジン - 1' - イル) プロピル] - N -
フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃)
δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 2.00-3.90 (19H, m), 6.56-6.59 (1H, m),
6.73 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.83 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.05-7.50 (25H, m).

実施例 62

1 - [2 - (1 H - イミダゾール - 5 - イル) エチル] - N - [3 - (1 H - イ
ンデン - 1 - スピロ - 4' - ピペリジン - 1' - イル) プロピル] - 5 - オキソ
- N - フェニルピロリジン - 3 - カルボキサミド 二塩酸塩

N - [3 - (1 H - インデン - 1 - スピロ - 4' - ピペリジン - 1' - イル)
プロピル] - 5 - オキソ - N - フェニル - 1 - [2 - (1 - トリチル - 1 H - イ
ミダゾール - 5 - イル) エチル] ピロリジン - 3 - カルボキサミド (38 mg)
のメタノール (1.5 ml) 溶液にピリジン塩酸塩 (58 mg) を室温に加え、
60°C で 6 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで洗った。水層に 1
0% 炭酸ナトリウム水溶液を加え塩基性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を

無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-[2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-5-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド (76 mg) を用いて同様の操作を行った。

5 得られた残留物を混合し、塩基性アルミナカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=20:1と酢酸エチル:メタノール=4:1で溶出)で精製し、エタノールに溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (58 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.85-2.21 (3H, m), 2.35-3.85 (18H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.15-7.60 (11H, m) 9.01 (1H, d, J = 1.0 Hz).

10

実施例 6 3

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-5-オキソ-N-フェニル-1-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

15

5-オキソ-1-[2-(ピペリジン-1-イル)エチル]ピロリジン-3-カルボン酸 (240 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 懸濁液にトリエチルアミン (0.139 ml) とクロロギ酸イソブチル (0.130 ml) を 0℃ で加え、0℃で2時間攪拌した。さらに、N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミン (159 mg) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=3:1と酢酸エチルで溶出)で精製し、エタノール

20

25 に溶解し、1N塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (201 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.50 (3H, m), 1.55-3.90 (30H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.20-7.60 (10H, m).

実施例 6 4

1-[2-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)エチル]-N-[3-(1H

30

ーインデンー1ースピロー4'ーピペリジンー1'ーイル) プロピル]ー5ーオキソーNーフェニルピロリジンー3ーカルボキサミド 二塩酸塩

実施例45と同様の方法で1ー[2ー(1ーベンジルピペリジンー4ーイル)エチルー5ーオキソピロリジンー3ーカルボン酸とNー[3ー(1Hーインデンー1ースピロー4'ーピペリジンー1'ーイル) プロピル]ーNーフェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-3.85 (32H, m), 4.22 (2H, d, J = 4.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.17-7.70 (15H, m).

実施例65

Nー[3ー(1Hーインデンー1ースピロー4'ーピペリジンー1'ーイル) プロピル]ー1ー[2ー(モルホリンー4ーイル) エチル]ー5ーオキソーNーフェニルピロリジンー3ーカルボキサミド 二塩酸塩

実施例45と同様の方法で1ー[2ー(モルホリンー4ーイル) エチル]ー5ーオキソピロリジンー3ーカルボン酸とNー[3ー(1Hーインデンー1ースピロー4'ーピペリジンー1'ーイル) プロピル]ーNーフェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.85-2.75 (6H, m), 2.90-4.05 (23H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.98-7.60 (10H, m).

実施例66

Nー[3ー(1Hーインデンー1ースピロー4'ーピペリジンー1'ーイル) プロピル]ーNーフェニルプロパンアミド 塩酸塩

Nー[3ー(1Hーインデンー1ースピロー4'ーピペリジンー1'ーイル) プロピル]ーNーフェニルアミン (318mg) のテトラヒドロフラン (3ml) とN, Nージメチルホルムアミド (3ml) の混合溶液にトリエチルアミン (0.209ml) と塩化プロピオニル (0.130ml) を室温に加え、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルと酢酸

エチル：メタノール＝１：１で溶出）で精製し、エタノールに溶解し、１Ｎ塩酸
エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物（３０８
mg）を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz),
1.24-1.38 (2H, m), 1.80-2.10 (4H, m), 2.42-2.68 (2H, m), 3.10-3.40 (4H, m),
5 3.50-3.66 (2H, m), 3.73 (2H, t, J = 6.5 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.17 (1H, d,
J = 5.8 Hz), 7.20-7.58 (9H, m).

実施例 6 7

N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -N-フェニルメタンスルホンアミド 塩酸塩

N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -N-フェニルアミン (318 mg) のテトラヒドロフラン (3 ml) と N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) の混合溶液にトリエチルアミン (0.209 ml) と塩化メタンスルホン (0.116 ml) を室温に加え、
15 70℃で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチルと酢酸エチル：メタノール＝２：１で溶出) で精製し、
20 エタノールに溶解し、１Ｎ塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物 (70 mg) を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.38 (2H, m), 1.70-2.00 (2H, m), 2.36-2.64 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.10-3.40 (4H, m), 3.44-3.62 (2H, m), 3.77 (2H, t, J = 6.2 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.20-7.56 (9H, m).

実施例 6 8

1- (tert-ブトキシカルボニル) -N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -N-フェニルプロリンアミド

1- (tert-ブトキシカルボニル) -N- (3-クロロプロピル) -N-フェニルプロリンアミド (9.24 g) と 1H-インデン-1-スピロ-4'-

ピペリジントリフルオロ酢酸塩 (5.99 g) と炭酸カリウム (8.29 g) と
 よう化カリウム (3.32 g) とジメチルホルムアミド (100 ml) の混合物
 を 60℃ で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出し
 5 した。抽出液を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮
 した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エ
 チル = 2 : 1 と酢酸エチルと酢酸エチル：メタノール = 2 : 1 で溶出) で精製し、
 表題化合物 (5.76 g) を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.25-
 1.40 (2H, m), 1.45 (9/2H, s), 1.51 (9/2H, s), 1.60-2.60 (12H, m), 2.88-3.06 (2H,
 m), 3.20-4.30 (5H, m), 6.73 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.80-6.87 (1H, m), 7.10-7.55
 10 (9H, m).

実施例 69

N- [3- (1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -N-フェニルプロリンアミド 二塩酸塩

15 1- (tert-ブトキシカルボニル) -N- [3- (1H-インデン-1-
 スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -N-フェニルプロリンア
 ミド (5.66 g) にエタノール (17 ml) と 4N 塩酸の酢酸エチル (50
 ml) 溶液を 0℃ で加え、0℃ で 2.5 時間攪拌した。析出物をろ取り、酢酸エ
 チルで洗浄して、表題化合物 (4.83 g) を無色固体として得た。¹H-
 20 NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.50-2.15 (6H, m), 2.50-2.75 (2H, m),
 3.00-3.75 (9H, m), 3.86-4.10 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.15-7.67 (10H,
 m), 8.50-8.72 (1H, br), 9.80-10.05 (1H, br).

実施例 70

25 1- [2- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) エチル] -N- [3- (1H-
 インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -5-オ
 キソ-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド

実施例 45 と同様の方法で 1- [2- (1-ベンジルピペリジン-4-イル)
 エチル-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸と N- [3- (1H-インデン
 30 -1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -N-フェニルアミ

ンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-3.85 (32H, m), 4.22 (2H, d, J = 4.6 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.17-7.70 (15H, m).

5 実施例 7 1

N¹-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N¹-フェニルグリシンアミド 二塩酸塩

10 実施例 6 9 と同様の方法で N²-(tert-ブトキシカルボニル)-N¹-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N¹-フェニルグリシンアミドを用いて、表題化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.88-2.10 (2H, m), 2.52-2.76 (2H, m), 3.20-3.80 (10H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.15-7.65 (10H, m), 8.15-8.35 (3H, br).

15

実施例 7 2

3-[[[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]フェニルアミノ]カルボニル]-1-アゼチジンカルボン酸 tert-ブチル

20

実施例 4 5 と同様の方法で 1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アゼチジンカルボン酸と N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.26-1.42 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.70-1.90 (2H, m), 2.04-2.54 (6H, m), 2.88-3.02 (2H, m), 3.10-3.28 (1H, m), 3.54-3.70 (2H, m), 3.74-3.86 (2H, m), 4.00-4.20 (2H, m), 6.73 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.83 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.05-7.50 (9H, m).

25

実施例 7 3

N-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N-フェニル-3-アゼチジンカルボキサミド 二塩酸塩

30

実施例 69 と同様の方法で 3-[[[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-
4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] フェニルアミノ] カルボニル]-1-
アゼチジンカルボン酸 tert-ブチルを用いて、表題化合物を無色固体と
して得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.75-2.10 (2H, m), 2.50-
4.20 (15H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.18-7.70 (10H, m), 8.15-8.35 (2H, br).

実施例 74

3-[[[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] フェニルアミノ] カルボニル]-1-ピロリジンカルボン酸 tert-ブチル

実施例 45 と同様の方法で 1-(tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン-3-カルボン酸と N-[[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル]-N-フェニルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.70-1.90 (3H, m), 2.00-2.55 (7H, m), 2.70-3.85 (9H, m), 6.73 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.83 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.15-7.55 (9H, m).

実施例 75

N-[[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル]-N-フェニルピロリジン-3-カルボキサミド 二塩酸塩

実施例 69 と同様の方法で 3-[[[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] フェニルアミノ] カルボニル]-1-ピロリジンカルボン酸 tert-ブチルを用いて、表題化合物を無色固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.70-2.15 (4H, m), 2.50-3.90 (15H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.7 Hz), 7.18-7.65 (10H, m), 9.20-9.55 (2H, br).

実施例 76

5-オキソ-5-[フェニル[[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] アミノ]ペンタン酸エチル

実施例 6 6 と同様の方法で、塩化グルタリルエチルと N- [3- (1H-イン
デセン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -N-フェニル
アミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.19
(3H, t, J = 7.2 Hz), 1.25-1.40 (2H, m), 1.70-2.55 (14H, m), 2.90-3.10 (2H, m),
5 3.77 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.06 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.74 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.83
(1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.50 (9H, m).

実施例 7 7

5-オキソ-5-[フェニル [3- (1H-インデセン-1-スピロ-4'-ピペ
10 リジン-1'-イル) プロピル] アミノ]ペンタン酸

5-オキソ-5-[フェニル [3- (1H-インデセン-1-スピロ-4'-ピペ
リジン-1'-イル) プロピル] アミノ]ペンタン酸エチル (2.75 g) のメ
タノール (30 ml) 溶液に 1N 水酸化ナトリウム (12 ml) 水溶液を室温で
加え、50℃で3時間攪拌した。放冷後、反応液に 1N 塩酸 (16.7 ml) を
15 加え、pH を 4.49 にし、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナト
リウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、表題化合物 (2.29 g) を無色固体として
得た。¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.40-1.65 (2H, m), 1.65-4.20 (18H, m), 6.77 (1H, d, J
= 5.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.15-7.55 (9H, m).

実施例 7 8

N¹- (シクロヘキシルメチル) -N⁵- [3- (1H-インデセン-1-スピロ
-4'-ピペリジン-1'-イル) プロピル] -N⁵-フェニルペンタンジアミ
ド 塩酸塩

5-オキソ-5- [[3- (1H-インデセン-1-スピロ-4'-ピペリジン
25 -1'-イル) プロピル] フェニルアミノ] ペンタン酸 (649 mg) のアセト
ニトリル (20 ml) 懸濁液にシクロヘキサンメチルアミン (204 mg) と 1
- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (3
45 mg) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (276 mg) を室温
で加え、室温で3時間攪拌した。さらに、ジメチルホルムアミド (10 ml) を
30 室温で加え、室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウ

ム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１と酢酸エチルで溶出）とシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝２：１と酢酸エチル）で精製し、表題化合物のフリー体（７１６ｍｇ）を油状物として得た。そのフリー体の一部（３４０ｍｇ）をエタノールに溶解し、１Ｎ塩酸エーテル溶液を加え、濃縮した。析出物をエーテルで洗い、表題化合物（３３９ｍｇ）を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.65-0.95 (2H, m), 0.95-1.40 (6H, m), 1.45-2.10 (13H, m), 2.40-2.65 (2H, m), 2.80 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.10-3.80 (8H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.20-7.60 (9H, m), 7.60-7.75 (1H, m).

実施例 79

N¹-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N¹-フェニル-N⁵-[4-(トリフルオロメチル)ベンジル]ペンタンジアミド 塩酸塩

実施例 78 と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに 4-(トリフルオロメチル)ベンジルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.60-2.20 (8H, m), 2.40-2.65 (2H, m), 3.10-3.80 (8H, m), 4.28 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.89 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.17 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.20-7.55 (11H, m), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.43 (1H, t, J = 5.8 Hz).

実施例 80

N¹-[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N⁵-メチル-N⁶-(1-メチルピペリジン-4-イル)-N¹-フェニルペンタンジアミド 二塩酸塩

実施例 78 と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに 1-メチル-4-(メチルアミノ)ピペリジンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-1.40 (2H, m), 1.40-4.60 (33H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.15-7.60 (10H, m).

実施例 8 1

N^1 -[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]- N^1 -フェニル- N^5 -ピリジン-3-イルペンタンジアミド 二塩
5 酸塩

実施例 7 8 と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに 3-アミノ
ピリジンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$ δ :
1.20-1.40 (2H, m), 1.70-3.85 (18H, m), 6.89 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.20 (1H, d, $J =$
10 5.4 Hz), 7.10-9.20 (13H, m).

実施例 8 2

N^5 -(1-アダマンチル)- N^1 -[3-(1H-インデン-1-スピロ-
4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]- N^1 -フェニルペンタンジアミド
15 塩酸塩

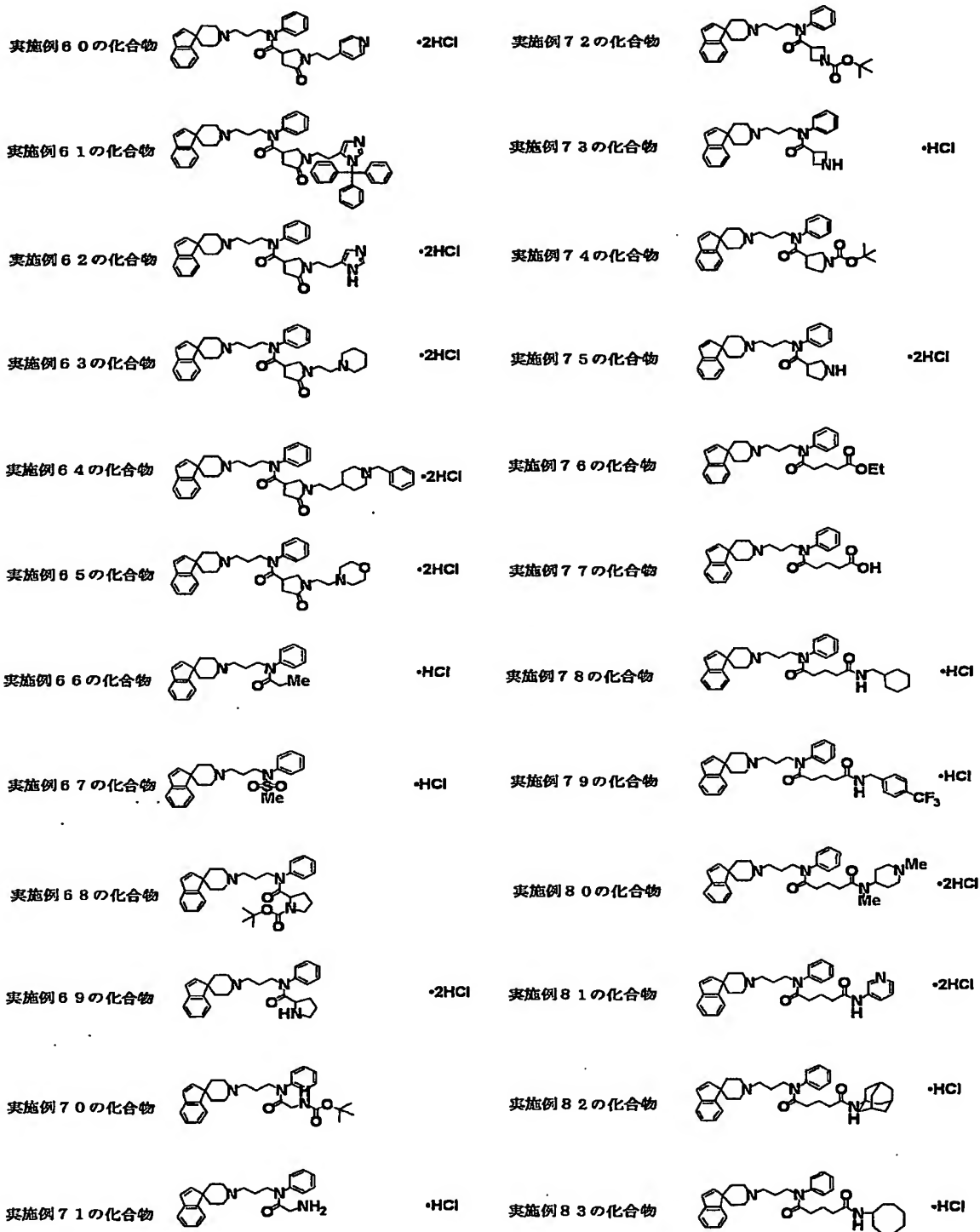
実施例 7 8 と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに 1-アダマ
ンタナミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$
 δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.40-2.10 (23H, m), 2.40-2.70 (2H, m), 3.10-3.80 (8H, m),
6.89 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.17 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.10-7.80 (9H, m).

実施例 8 3

N^5 -(1-シクロオクチル)- N^1 -[3-(1H-インデン-1-スピロ-
4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]- N^1 -フェニルペンタンジアミド
20 塩酸塩

実施例 7 8 と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりにシクロオク
25 チルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$
 δ : 1.20-3.80 (35H, m), 6.90 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.16 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.10-
7.70 (9H, m).

実施例で得られた化合物の構造式を以下に示す。



実施例 84

N^1 - [(1 - アミノスルホニル) ベンジル] - N^5 - [3 - (1H - インデン - 1 - スピロ - 4' - ピペリジン - 1' - イル) プロピル] - N^5 - フェニルペ

ンタンジアミド 塩酸塩

実施例 78 と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに 4-アミノ
スルホンルベンジルアミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-
NMR(DMSO-d₆) δ: 1.25-1.40 (2H, m), 1.60-4.40 (20H, m), 6.89 (1H, d, J = 5.6
5 Hz), 7.16 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.10-7.80 (13H, m).

実施例 85

N⁵-(2-アダマンチル)-N¹-[3-(1H-インデン-1-スピロ-
4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N¹-フェニルペンタンジアミド
10 塩酸塩

実施例 78 と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに 2-アダマ
ンタナミンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-NMR(DMSO-d₆)
δ: 1.20-1.50 (4H, m), 1.60-3.80 (31H, m), 6.90 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.16 (1H, d,
J = 5.6 Hz), 7.10-7.65 (9H, m).

実施例 86

N¹-ベンジル-N¹-[(2-ジメチルアミノ)エチル]-N⁵-[3-(1H-
インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N⁵-
フェニルペンタンジアミド 二塩酸塩

20 実施例 78 と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに N-ベンジ
ル-N', N'-ジメチルエチレンジアミンを用いて、表題化合物を無色固体と
して得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.20-4.65 (26H, m), 2.74 (3H, s), 2.77 (3H, s),
6.90 (1H, d, J = 5.8 Hz), 7.10-7.55 (15H, m).

実施例 87

N¹-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-N¹-メチル-N⁵-[3-(1H-
インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-N⁵-
フェニルペンタンジアミド 二塩酸塩

25 実施例 78 と同様の方法でシクロヘキサンメチルアミンの代わりに 3-アミノ
30 -1-ベンジルピロリジンを用いて、表題化合物を無色固体として得た。¹H-

NMR(DMSO- d_6) δ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.50-4.45 (27H, m), 2.89 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.10-7.70 (15H, m).

実施例 88

5 N^1 -(シクロヘキシルメチル)- N^5 -[3-(インデン-1-スピロ-4'-
-ピペリジン-1'-イル)プロピル]- N^5 -フェニルペンタンジアミド 塩
酸塩

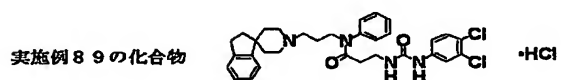
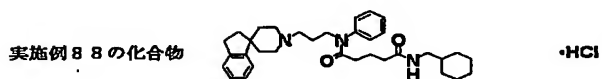
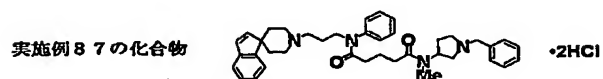
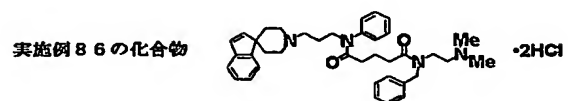
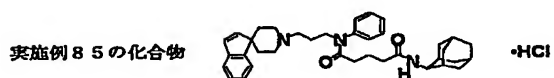
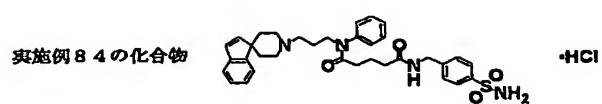
10 N^1 -(シクロヘキシルメチル)- N^5 -[3-(1H-インデン-1-スピ
ロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]- N^5 -フェニル-ペンタンジ
アミド (310 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し、10%パラジウム炭
素 (50%含水、60 mg) を加え、水素雰囲気下5時間激しく攪拌した。触媒
を除去した後、溶媒を減圧留去して得られた残留物を塩酸処理して塩酸塩にして、
15 表題化合物 (296 mg) を無色固体として得た。 1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 0.65-
0.95 (2H, m), 0.95-1.42 (4H, m), 1.42-2.35 (19H, m), 2.70-3.80 (12H, m), 7.05-
7.60 (9H, m), 7.60-7.75 (1H, m).

実施例 89

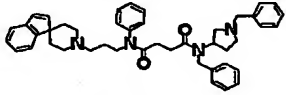
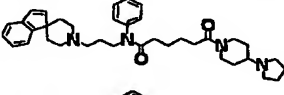
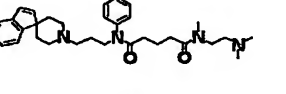
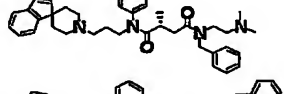
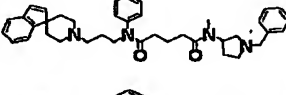
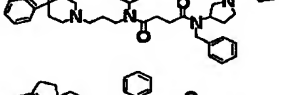
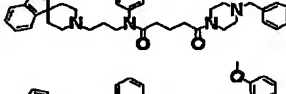
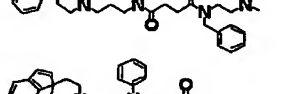
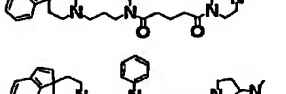
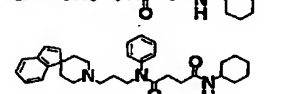
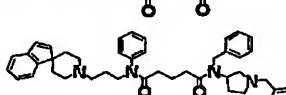
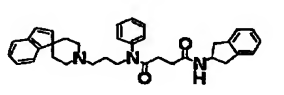
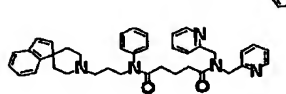
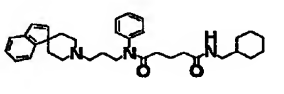
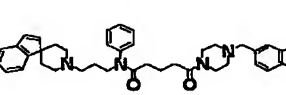
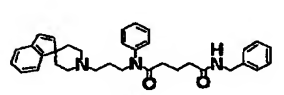
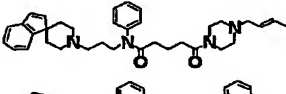
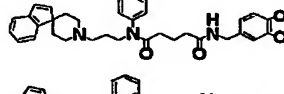
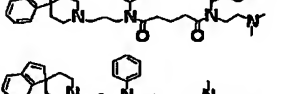
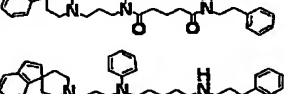
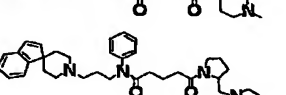
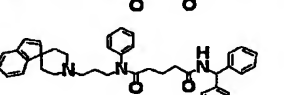
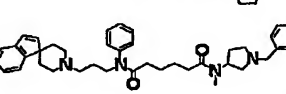
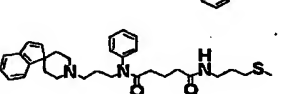
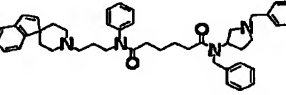
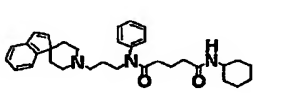
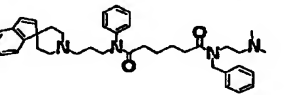
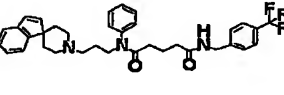
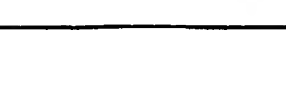
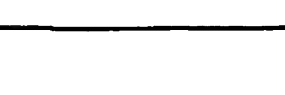


20 N^3 -(3,4-ジクロロフェニル)アミノカルボニル- N^1 -[3-(1H-
インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]- N^1 -フ
ェニル- β -アラニン 塩酸塩

5-オキソ-5-[フェニル[3-(1H-インデン-1-スピロ-4'-ピ
ペリジン-1'-イル)プロピル]アミノ]ペンタン酸と3,4-ジクロロフェ
ニルイソシアナートを用いて、表題化合物を無色固体として得た。 1H -
25 NMR(DMSO- d_6) δ : 1.50-3.80 (18H, m), 2.06 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 2.89 (2H, t, J
= 7.6 Hz), 7.05-7.60 (11H, m), 7.79 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

実施例で得られた化合物の構造式を以下に示す。



以下の実施例 90 から実施例 230 の化合物についても同様に合成し、質量分析により構造を確認した。

実施例番号	構造式	質量分析(m/z) MH ⁺	実施例番号	構造式	質量分析(m/z) MH ⁺
90		667	106		583
91		517	107		593
92		605	108		669
93		591	109		581
94		607	110		514
95		529	111		500
96		681	112		534
97		614	113		528
98		635	114		522
99		617	115		566
100		593	116		536
101		543	117		550
102		569	118		598
103		619	119		520
104		695	120		514
105		607	121		590

実施例番号	構造式	質量分析 (m/z)MH ⁺	実施例番号	構造式	質量分析 (m/z)MH ⁺
122		626	138		586
123		548	139		536
124		532	140		586
125		543	141		528
126		542	142		536
127		580	143		622
128		550	144		528
129		564	145		554
130		534	146		619
131		516	147		626
132		528	148		550
133		640	149		640
134		562	150		557
135		526	151		579
136		514	152		571
137		516	153		591

実施例番号	構造式	質量分析(m/z)MH ⁺
154		559
155		579
156		554
157		670
158		601
159		618
160		684
161		508
162		568
163		559
164		509
165		559
166		564
167		556
168		570
169		519

実施例番号	構造式	質量分析(m/z)MH ⁺
170		562
171		578
172		533
173		533
174		576
175		542
176		547
177		547
178		512
179		526
180		561
181		520
182		524
183		547
184		531
185		545

実施例番号	構造式	質量分析 (m/z)MH ⁺
186		529
187		521
188		545
189		475
190		509
191		559
192		559
193		545
194		505
195		548
196		548
197		536
198		562
199		533
200		544
201		522

実施例番号	構造式	質量分析 (m/z)MH ⁺
202		508
203		570
204		486
205		510
206		522
207		520
208		584
209		527
210		577
211		567
212		515
213		593
214		604
215		606
216		537
217		522

実施例番号	構造式	質量分析(m/z) MH^+
218		528
219		536
220		542
221		524
222		525
223		541
224		529
225		579
226		569
227		517
228		535
229		522
230		547

製剤例 1

1. カプセル剤

5	(1) 合成例 1 で得られた化合物	40 mg
	(2) ラクトース	70 mg
	(3) 微結晶セルロース	9 mg
	(4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg

1 カプセル 120mg

(1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

2. 錠剤

5	(1) 合成例 1 で得られた化合物	40mg
	(2) ラクトース	58mg
	(3) コーンスターチ	18mg
	(4) 微結晶セルロース	3.5mg
	(5) ステアリン酸マグネシウム	0.5mg

10 1 錠 120mg

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和後、顆粒化する。これに残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

15 実験例 1 ノシセプチン受容体結合作用の測定

(1) 細胞培養および膜画分調製

ヒトノシセプチン受容体遺伝子(hORL1)発現細胞の樹立は以下の方法で行った。hORL1を発現ベクターpcDNA3.1(-) (Invitrogen)に組み込み、SuperFect Transfection Reagent (キアゲン)を用いてCHO-K1細胞に導入した。遺伝子導入された細胞は300 μ g/mlのジェネティシン(ライフテックオリエンタル)の存在下で選択し、更に受容体遺伝子の発現の確認およびノシセプチン(ペプチド研究所)による細胞内サイクリックアデノシン3',5'-リン酸(cAMP)濃度変化の確認により選択を行い、安定発現細胞(CHO/hORL1)を得た。CHO/ORL1細胞は300 μ g/ml ジェネティシン、10% (v/v)熱非動化済牛胎児血清(FBS)、100 U/ml ペニシリン、100 μ g/ml ストレプトマイシン含有Ham F12 (日研生物医学研究所) 培地中、5%CO₂存在下、37°Cで培養した。

膜画分調製は以下の手順で行った。CHO/hORL1細胞をリン酸緩衝食塩水(PBS(-))で洗浄後、セルスクレイパーおよび遠心分離(250×g、4°C、5分間)を用いて回収した。次に、回収された細胞を50 mMトリス-塩酸緩衝液(pH 7.4、

1mM フェニルメチルスルホニルフルオリド（和光純薬）に懸濁し、組織ホモジェナイザーにて粉碎後、低速遠心分離（1000×g、4℃、10 分間）による上清画分を回収し、更に超遠心分離（100,000×g、4℃、1時間）を行い、膜画分を得た。得られた膜画分は10 mM HEPES緩衝液(pH 7.4)に懸濁後、-80℃にて保存した。含有蛋白量は、牛血清アルブミンを標準物質として、BCA Protein Assay Reagent (Pierce)を用いて定量した。

(2) ノシセプチン受容体結合阻害実験

本発明化合物のノシセプチン受容体親和性は、以下に示すノシセプチン受容体結合阻害実験により評価した。15 μgの蛋白を含むCHO/hORL1細胞の膜画分、62.5 pM [¹²⁵I][Tyr¹⁴]Nociceptin (アマシヤムファルマシアバイオテック)、1 mg Wheatgerm agglutinin SPA (Scintillation Proximity Assay) beads (アマシヤムファルマシアバイオテック)、および1 μMの非標識本発明化合物（合成例1の化合物）を0.2 ml の結合阻害実験用緩衝液（50 mM HEPES (pH7.4)、10 mM 塩化ナトリウム、1 mM 塩化マグネシウム、2.5 mM 塩化カルシウム、0.1 %(w/v)牛血清アルブミン、0.025 %(w/v)バシトラシン(カルピオケム-ノバビオケムジャパン)中で、混合する。この混合液を室温にて1 時間振とうし、放射活性をトップカウントマイクロプレートシンチレーションカウンター（パッカーカードジャパン）にて測定した。試験には96 穴プレート（オプティプレート、パッカーカードジャパン）を用い、非特異結合は100 nM ノシセプチンを添加して定量した。

阻害活性の結果を表1に示す。

[表 1]

化合物	阻害率
合成例 1	95 %

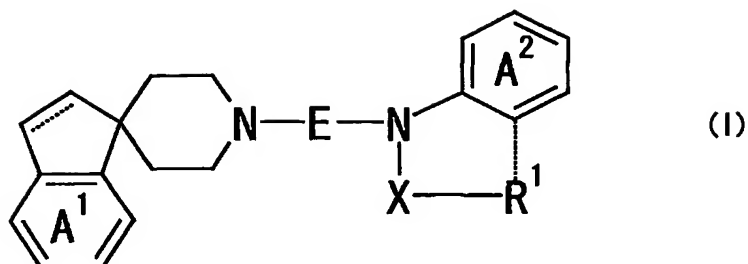
上記の結果より、本発明化合物は優れたノシセプチン受容体結合作用を有することがわかる。

産業上の利用の可能性

- 5 本発明の化合物（I）は優れたノシセプチン受容体結合作用、ノシセプチン受容体拮抗作用を有し、ノシセプチン受容体に関与する疾患、例えば、中枢神経系の疾患（例、アルツハイマー病、痴呆、不安、ストレス、分裂病、パーキンソン病、うつ病、てんかん、けいれん、精神病、舞蹈病、学習障害、多動、リズム障害等）、痛み、リウマチ、過敏性腸疾患、排尿障害、尿失禁、尿崩症、多尿症、低血圧、肥満の予防・治療剤として有用である。

請求の範囲

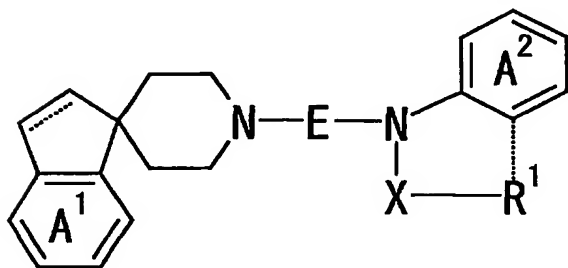
1. 式 (I)



- 5 [式中、A¹環およびA²環はそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、XはCOまたはSO₂を示し、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、またはR¹はA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに置換基を有していてもよい縮合
- 10 環を形成してもよく、---は単結合または二重結合を示す。] で表される化合物またはその塩（但し、N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩および1-アセチル-N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-4-ピペリジンカルボキサミドを除く)。
- 15

2. R¹が置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基である請求項1記載の化合物。

3. 式 (I) の化合物が、式



[式中、 A^1 環および A^2 環はそれぞれ(1)ハロゲン原子、(2)(1)ハロゲン原子、(2)ニトロ基、(3)シアノ基、(4)ヒドロキシ基、(5)チオール基、(6)スルホ基、(7)スルフィノ基、(8)ホスホノ基、(9)モノー、ジーもしくはトリーハロゲノー C_{1-6} アルキル基、(10)オキシ基、(11)アミジノ基、(12)イミノ基、(13)炭素原子と1個の窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1~3個含んでもよい3~6員の環状アミノ基、(14) C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(15) C_{1-6} アルコキシ基、(16) C_{1-6} アルキルチオ基、(17)カルボキシル基、(18) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(19) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、(20) C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(21) C_{7-11} アラルキルオキシカルボニル基、(22)チオカルバモイル基、(23) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、(24) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(25)スルファモイル基またはモノーもしくはジー C_{1-6} アルキルスルファモイル基、(26) C_{6-10} アリールスルファモイル基、(27) C_{6-10} アリール基、(28) C_{6-10} アリールオキシ基、(29) C_{6-10} アリールチオ基、(30) C_{6-10} アリールスルフィニル基、(31) C_{6-10} アリールスルホニル基、(32) C_{6-10} アリールカルボニル基、(33) C_{6-10} アリールカルボニルオキシ基、(34)ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ基、(35)式-CONR³R⁴ (式中、R³およびR⁴はそれぞれ(1'')水素原子、(2'')(1'')ハロゲン原子、(2'')ニトロ基、(3'')シアノ基、(4'')ヒドロキシ基、(5'')チオール基、(6'')スルホ基、(7'')スルフィノ基、(8'')ホスホノ基、(9'')ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(10'')オキシ基、(11'')アミジノ基、(12'')イミノ基、(13'')式-NR⁵R⁶ (式中、R⁵およびR⁶はそれぞれ水素原子、 C_{1-6} アルキル基、または C_{6-10} アリール基を示すか、またはR⁵とR⁶は隣接する窒素原子とともに3~8員の含窒素複素環を示す) で表される基、(14'') C_{1-3} アルキレンジオキシ基、(15'')ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、(16'') C_{1-6} アルキルチオ基、(17'')カルボキシル基、(18'') C_{1-6} アルキルカルボニル基、(19'') C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、(20'') C_{1-6} アルコキシカルボニル基、(21'') C_{7-11} アラルキルオキシカルボニル基、(22'')カルバモイル基、(23'')チオカルバモイル基、(24'')モノーもしくはジー C_{1-6} アルキルカルバモイル基、(25'') C_{6-10} アリールカルバモイル基、(26'') C_{1-6} アルキ

ルスルフィニル基、(27'') C_{1-6} アルキルスルホニル基、(28'')スルファモイル基、
(29'')モノーもしくはジ- C_{1-6} アルキルスルファモイル基、(30'') C_{6-10} アリー
ルスルファモイル基、(31'') C_{6-10} アリーロキシ基、(32'') C_{6-10} アリールチ
オ基、(33'') C_{6-10} アリールスルフィニル基、(34'') C_{6-10} アリールスルホニル
5 基、(35'') C_{6-10} アリールーカルボニル基、(36'') C_{6-10} アリールーカルボニル
オキシ基、(37'')ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルーカルボニルアミ
ノ基、(38'')酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を少な
くとも1個含む5～12員の複素環基、および(39'')ハロゲン原子、ハロゲン化
されていてもよい C_{1-4} アルキル、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルコキシまたは
10 C_{1-3} アルキレンジオキシで1～3個置換されていてもよい C_{6-10} アリール基
から選択される置換基を1～3個有していてもよい炭素数1～16個の炭化水素
基、または(3'')オキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{2-6} ア
ルキニル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{7-11} アラルキル基で1～4個置換さ
れていてもよい、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を
15 少なくとも1個含む5～12員の複素環基を示すか、または R^3 と R^4 は隣接す
る窒素原子とともに(i)ヒドロキシ基、(ii)シアノ基、(iii) C_{1-3} アシル基および
(iv)式-W- R^7 [式中、Wは結合手または原子数1～3の2価の基を示し、 R^7
はハロゲン原子、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシおよびメチレンジオキシか
ら選択される置換基を1～2個有していてもよい5～6員環を示す] から選択さ
20 れる置換基を有していてもよい3～8員の含窒素複素環を形成してもよい。) で
表される基、(36')式-N R^3R^4 (式中、 R^3 および R^4 は前記と同意義を示す)
で表される基、(37')式-NHCON R^3R^4 (式中、 R^3 および R^4 は前記と同意
義を示す) で表される基、(38')式-N R^3COR^4 (式中、 R^3 および R^4 は前記
と同意義を示す) で表される基、(39')式-N $R^3SO_2R^4$ (式中、 R^3 および R^4
25 は前記と同意義を示す) で表される基および(40') C_{6-10} アリール基を1～3個
有していてもよい C_{1-3} アルキル基で置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子
および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する複素環基
からなる群 [以下、置換基群Aと称する] から選択される置換基を1～3個有し
ていてもよい炭素数1～16個の炭化水素基、(3)置換基群Aから選択される置

換基を有していてもよいアミノ基、(4) C_{1-3} アシルアミノ基、(5) 置換基群Aから選択される置換基を1～3個有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基および(6) C_{1-3} アルキレンジオキシ基から選択される置換基を1～2個有していてもよいベンゼン環を示し；Eは置換基群Aから選択されるオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し；XはCOまたはSO₂を示し；R¹は置換基群Aから選択される置換基をそれぞれ1～3個有していてもよい炭素数1～16個の炭化水素基、または置換基群Aから選択される置換基を1～3個有していてもよい炭素数1～16個の炭化水素基および置換基群Aからなる群から選択される置換基を有していてもよい5～12員の複素環基を示し、またはR¹はA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに置換基を有していてもよい縮合環を形成してもよく； は単結合または二重結合を示す。]

で表される化合物である請求項1記載の化合物またはその塩（但し、N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキシ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミド フマル酸塩 および1-アセチル-N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-4-ピペリジンカルボキサミドを除く）。

4. R¹が置換基を有していてもよい炭化水素基である請求項1記載の化合物。

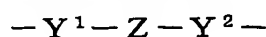
5. R¹が置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基である請求項1記載の化合物。

6. R¹が置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイルアミノ基または置換基を有していてもよいスルホニルアミノ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基である請求項1記載の化合物。

7. Eが C_{2-6} アルキレン基である請求項1記載の化合物。

8. A²環と縮合する環が5ないし8員環である請求項1記載の化合物。

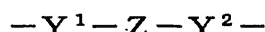
9. 縮合環を形成するときのR¹が式



[式中、Y¹およびY²はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価

のC₁₋₃鎖状炭化水素基を示し、Zは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノ基を示す。ただし、Zが結合手のときは、Y¹およびY²の少なくとも一方は置換基を有していてもよい2価のC₁₋₃鎖状炭化水素基を示す。】で表される基である請求項1記載の化合物。

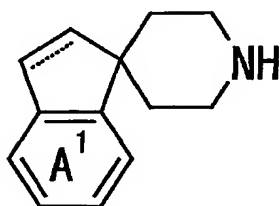
- 5 10. A¹環が無置換ベンゼン環で、A²環がハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基から選ばれる1または2個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環を、EがC₂₋₆アルキレン基で、R¹が置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいカルバモイルアミノ基もしくは置換基を有していてもよいスルホニルアミノ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基を示し、またはR¹が式



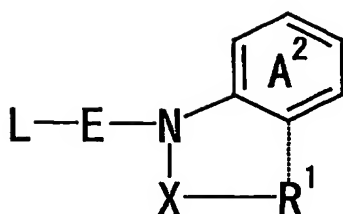
- (式中、Y¹およびY²はそれぞれ結合手または置換基を有していてもよい2価のC₁₋₃鎖状炭化水素基を示し、Zは結合手、酸素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または置換基を有していてもよいイミノ基を示す。ただし、Zが結合手のときは、Y¹およびY²の少なくとも一方は置換基を有していてもよい2価のC₁₋₃鎖状炭化水素基を示す。)で表される基を示してA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい請求項1記載の化合物。

- 20 11. 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

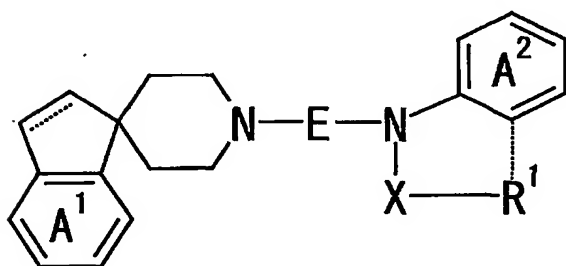
12. 式



[式中、A¹環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、---は単結合または二重結合を示す。】で表される化合物またはその塩と式

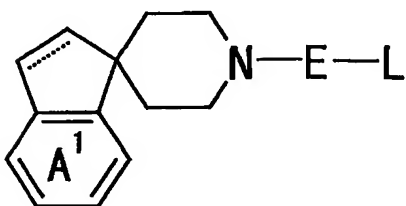


〔式中、Lは脱離基を示し、A²環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、Eはオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、XはCOまたはSO₂を示し、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示し、またはR¹はA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式



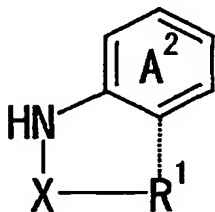
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物またはその塩（但し、N-〔3-（インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル）プロピル〕-1-メチル-5-オキシ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミドフマル酸塩および1-アセチル-N-（3-クロロフェニル）-N-〔3-（インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル）プロピル〕-4-ピペリジンカルボキサミドを除く）の製造法。

13.

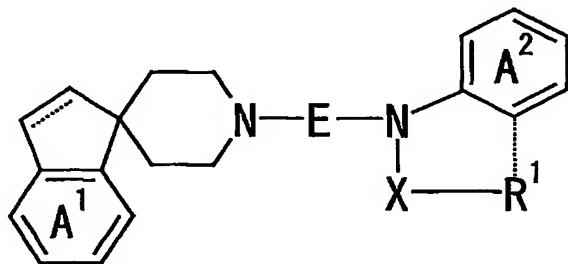


〔式中、Lは脱離基を示し、A¹環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し

し、Eはオキシ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、
 - - - は単結合または二重結合を示す。] で表される化合物またはその塩と式



- 5 [式中、A²環は置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、XはCOまたはSO₂を示し、R¹は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基を示し、またはR¹はA²環の環構成炭素原子と結合して隣接するXおよびNとともに縮合環を形成してもよい。] で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式

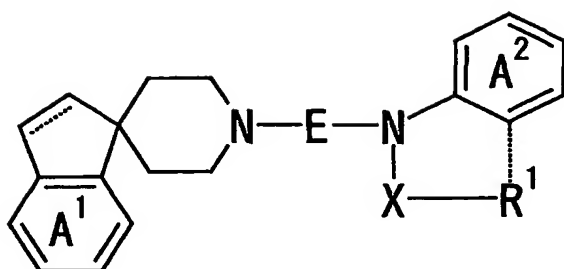


- 10 [式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物またはその塩（但し、N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-1-メチル-5-オキソ-N-フェニル-3-ピロリジンカルボキサミドフマル酸塩および1-アセチル-N-(3-クロロフェニル)-N-[3-(インデン-1-スピロ-4'-ピペリジン-1'-イル)プロピル]-4-ピペリジンカルボキサミドを除く)の製造法。
- 15

14. 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。

15. 請求項1記載の化合物またはそのプロドラッグを含有してなるノシセプチン受容体結合剤。

16. 式



〔式中、 A^1 環および A^2 環はそれぞれ置換基を有していてもよいベンゼン環を示し、 E はオキソ基以外の置換基を有していてもよい2価の鎖状炭化水素基を示し、 X は CO または SO_2 を示し、 R^1 は置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、または R^1 は A^2 環の環構成炭素原子と結合して隣接する X および N とともに置換基を有していてもよい縮合環を形成してもよく、 $- - -$ は単結合または二重結合を示す。〕で表される化合物またはその塩あるいはそのプロドラッグを含有してなるノシセプチン受容体結合剤。

10 17. ノシセプチン受容体拮抗剤である請求項15または16記載のノシセプチン受容体結合剤。

18. ノシセプチン受容体に関与する疾患の予防・治療剤である請求項15または16記載のノシセプチン受容体結合剤。

15 19. 中枢神経系疾患予防・治療剤である請求項15または16記載のノシセプチン受容体結合剤。

20. 痛みの予防・治療剤である請求項15または16記載のノシセプチン受容体結合剤。

20 21. 哺乳動物に対して請求項15または16記載のノシセプチン受容体結合剤を有効量投与することを特徴とするノシセプチン受容体に関与する疾患の予防・治療方法。

22. 哺乳動物に対して請求項15または16記載のノシセプチン受容体結合剤を有効量投与することを特徴とする中枢神経系疾患の予防・治療方法。

23. 哺乳動物に対して請求項15または16記載のノシセプチン受容体結合剤を有効量投与することを特徴とする痛みの予防・治療方法。

24. ノシセプチン受容体に関与する疾患の予防・治療剤を製造するための請求項15または16記載のノシセプチン受容体結合剤の使用。

25. 中枢神経系疾患の予防・治療剤を製造するための請求項15または16記載のノシセプチン受容体結合剤の使用。

5 26. 痛みの予防・治療剤を製造するための請求項15または16記載のノシセプチン受容体結合剤の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/08281

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁷ C07D221/20, 401/12, 401/06, 413/06, 417/06, 409/14, 401/14, 405/12, A61K31/438, 31/4709, 31/55, 31/538, 31/5415, 31/444, 31/4545, 31/5377, 31/496, 31/498, 31/4725, A61P43/00, 25/00, 25/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁷ C07D221/20, 401/12, 401/06, 413/06, 417/06, 409/14, 401/14, 405/12, A61K31/438, 31/4709, 31/55, 31/538, 31/5415, 31/444, 31/4545, 31/5377, 31/496, 31/498, 31/4725, A61P43/00, 25/00, 25/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2001

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PA	WO 2001/25200 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 12 April, 2001 (12.04.2001), Example 285 & JP 2001-302633 A	1-20, 24-26
PA	WO 2000/66551 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 09 November, 2000 (09.11.2000), Example 8 & JP 2001-11073 A	1-20, 24-26
A	WO 99/48492 A1 (JAPAN TOBACCO INC.), 30 September, 1999 (30.09.1999), Full text & JP 11-335355 A & EP 1072263 A1	1-20, 24-26

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
11 December, 2001 (11.12.01)

Date of mailing of the international search report
25 December, 2001 (25.12.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 21-23
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 21-23 include methods for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D221/20, 401/12, 401/06, 413/06, 417/06, 409/14, 401/14, 405/12, A61K31/438, 31/4709, 31/55, 31/538, 31/5415, 31/444, 31/4545, 31/5377, 31/496, 31/498, 31/4725, A61P43/00, 25/00, 25/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D221/20, 401/12, 401/06, 413/06, 417/06, 409/14, 401/14, 405/12, A61K31/438, 31/4709, 31/55, 31/538, 31/5415, 31/444, 31/4545, 31/5377, 31/496, 31/498, 31/4725, A61P43/00, 25/00, 25/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2001

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO 01/25200 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 12. 4月. 2001 (12. 04. 01) Example 285 & JP 2001-302633 A	1-20, 24-26

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 12. 01

国際調査報告の発送日

25.12.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

4C

9841

印

電話番号 03-3581-1101 内線 6247

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 21-23 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲21-23は手術または治療による人体の処置方法を包含するものである。PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PA	WO 00/66551 A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.) 9. 11月. 2000 (09. 11. 00) Example 8 & JP 2001-11073 A	1-20, 24-26
A	WO 99/48492 A1 (日本たばこ産業株式会社) 30. 9月. 1999 (30. 09. 99) 全文 & JP 11-335355 A & EP 1072263 A1	1-20, 24-26